

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-
Krankenhauses, Berlin 65

Chefarzt: Professor Dr. med. Rudolf P a n n h o r s t

Langzeitbetrachtung des oral-cytologischen Abstrich-
bildes des Erwachsenen unter verschiedenen Bedingungen.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Jürgen Reischel
aus Berlin

1969
—

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-
Krankenhauses, Berlin 65

Chefarzt: Professor Dr. med. Rudolf P a n n h o r s t

Langzeitbetrachtung des oral-cytologischen Abstrich-
bildes des Erwachsenen unter verschiedenen Bedingungen.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Jürgen Reischel
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr. med. Rudolf P a n n h o r s t

Korreferent: Professor Dr. med. Herbert L a x



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 10. 3. 1969

DISPOSITION

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	4
II. Definition und Entwicklung der oralen Cytologie	7
III. Morphologische Grundlagen oral-cytologischer Untersuchungen	10
1. Histologischer Aufbau der Mundschleimhaut	10
2. Physiologie der Zellbildung und Zellschilferung	11
3. Die einzelnen Zelltypen des Mundschleimhautepithels	12
4. Cytoplasma-Eigenschaften	14
5. Kern-Eigenschaften	16
6. Nichtepitheliale Bestandteile im Ausstrichpräparat	17
IV. Einflußnehmende Sexualhormone im Erwachsenenalter	18
1. Oestrogene	18
2. Gestagene	19
3. Androgene	19
V. Material und Methodik der eigenen Untersuchungen	21
1. Material	21
2. Abstrichzeit und Abstrichregion	21
3. Abstrichmethode	22
4. Fixierung	23
5. Färbung	24
6. Methode der Auswertung der Präparate	26
VI. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen	29
A. Allgemeine Bemerkungen	29

B. Ergebnisse im Einzelnen	30
1. Häufigkeit der drei Hauptzelltypen	30
2. Aussagen über das Kernverhalten	37
3. Cyanophile Cytoplasma-Granula	40
4. Beobachtungen über das Vorkommen perinukleärer Höfe	41
5. Ergebnisse der Abstriche nach lokaler Antibiotikagabe	41
C. Untersuchung der Ergebnisse mit Methoden der Statistik	42
1. Vorbemerkungen	42
2. Ergebnisse	45
VII. Diskussion	48
1. Einige grundsätzliche Bemerkungen zur Methode	48
2. Die Hormonbeeinflussung des Mundhöhlen- epithels	51
3. Vergleich der während des Cyclus beob- achteten Veränderungen im oralen Abstrich- bild mit den Ergebnissen anderer Autoren	53
4. Vergleich des bei den drei untersuchten Personengruppen ermittelten Eosinophilen- Index mit den Ergebnissen anderer Unter- sucher	59
5. Vergleich des Orangeophilen-Index	61
6. Kernverhalten	61
7. Cyanophile Cytoplasma-Granula	62
8. Perinukleäre Hofbildung	63
9. Diskussionsbemerkungen zum Abstrichbild nach lokaler Antibiotikagabe	64
VIII. Zusammenfassung	67
IX. Tabellen	70
X. Literatur	84

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die Betrachtung der Mundhöhle und speziell der Zunge bei Krankheiten aus dem Bereich der Inneren Medizin ist auch heute noch ein wichtiges diagnostisches Verfahren. Beispiele hierfür sind die Hunter'sche Glossitis bei Perniciöser Anaemie, Zungenbeläge bei comatösen Zuständen, insbesondere bei Urämie, Trockenheit bei Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes und Blutungsherde bei Blutkrankheiten.

Es ist auch bekannt, daß tiefer liegende Störungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes schon im Anfangsteil des Verdauungskanales Veränderungen erzeugen können (PANNHORST 37, 38). Charakteristisch hierfür sind zwei Zustände, nämlich einerseits die Veränderungen an der Zunge, welche das Bild der "glatten roten Zunge" erzeugen, wie sie bei Achylie, chronischer Hepatitis und bei Lebercirrhose auftreten kann. Zum anderen kennt man die Erscheinung der "Mangelzunge", die beim "Malabsorption-Syndrom" (DRUBE 11, 12) auftritt, das durch eine mangelhafte Resorption wichtiger Nähr- und Wirkstoffe mit allen ihren Folgen gekennzeichnet ist.

Nun ergibt sich die Frage, ob sich neben diesen rein makroskopischen Betrachtungen auch durch mikroskopische Untersuchungen Rückschlüsse auf Erkrankungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes ziehen lassen. Wegen der leichten Zugänglichkeit der Mundhöhle bietet sich hierfür die orale Cytologie als ein spezieller Zweig der Exfoliativ-Cytologie als Untersuchungsmethode an. Diese cytologischen Studien werden an den abgeschilferten Epithelzellen der Mundschleimhaut angestellt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist nun, die normalen Verhältnisse bei der Zusammensetzung des oralen Zellabstrichbildes beim Erwachsenen als Grundlage für die Erkennung pathologischer Veränderungen zu studieren. Schon seit längerer Zeit bekannt sind die erheblichen Schwankungen in

der Zusammensetzung des Abstrichbildes nicht nur bei den einzelnen Individuen, sondern auch bei diesen an den verschiedenen Untersuchungstagen. Es sollen daher die normalen Verhältnisse bei einer Reihe von Versuchspersonen über einen längeren Zeitraum studiert werden. Ganz zwangsläufig ergibt sich eine Einteilung des zu untersuchenden Personengutes nach dem Geschlecht, woraus wiederum die Frage nach einer möglichen Hormonbeeinflussung des Schleimhautepithels der Mundhöhle resultiert. Dieses Problem ist in der Literatur mehrfach mit sehr widersprüchlichen Ergebnissen diskutiert worden. Von der Gynäkologie her ist die Hormonabhängigkeit des desquamativ-vaginalen Zellbildes und ihre diagnostische Verwertbarkeit bekannt. So liegt der Versuch nahe, auch für den gastroenterologischen Bereich im oral-cytologischen Bild charakteristische und eventuell speziell deutbare Veränderungen nachzuweisen. Es erscheint daher bei den Untersuchungen eine weitere Aufteilung notwendig, nämlich die Einteilung der weiblichen Probanden in solche Frauen, die einen normalen Menstruationscyclus besitzen und in solche, die sich in der Menopause befinden.

Eine wichtige Untersuchung über das weder durch pathologische Zustände noch durch hormonelle Wirkungen beeinflusste Zellbild hat GANDERT (17) bei Kindern durchgeführt, indem sie im Vorpubertätsalter die Eigenschaften und Merkmale des buccalen Zellabstrichbildes beschrieben und als Grundlage für weitere Untersuchungen die verschiedenen Bedingungen dokumentarisch festgelegt hat.

Eine Beobachtung von PANNHORST (40) über eine reversible Achylie mit gleichzeitig vorübergehend auftretender "glatter roter Zunge" nach Gabe von Antibiotika veranlaßt zu der Frage, ob es Veränderungen durch lokal wirksame Antibiotika gibt, die sich in der Zusammensetzung des oralen Zellabstrichbildes erkennen lassen. Hierzu soll in der vorliegenden Arbeit eine entsprechende Untersuchung angestellt werden.

Zusammenfassend ergeben sich also für die vorliegende Arbeit folgende Fragekomplexe:

1. Wie ist die Zusammensetzung des normalen oralen Zellabstrichbildes beim Erwachsenen, beobachtet über einen längeren Zeitraum.
2. Lassen sich überhaupt und in verschiedenen Lebensphasen wechselnd geschlechtsspezifische Hormoneinflüsse erkennen.
3. Zeigt sich ein Einfluß lokal wirkender Antibiotika auf das orale Zellabstrichbild.

II. DEFINITION UND ENTWICKLUNG DER ORALEN CYTOLOGIE

Seit mehr als einem Jahrhundert weiß man, daß bestimmte Gewebe des Körpers normalerweise ihre Zellen abschilfern und daß eine mikroskopische Untersuchung dieser Zellen zur Diagnostik nützlich sein kann. Die Lehre von der Untersuchung solcher Zellen, die, wie sich herausstellte, auch von Geschwulstgeweben angeschilfert werden, wird als Exfoliativ- oder Desquamativ-Cytologie bezeichnet.

Die grundlegenden Forschungen auf diesem Gebiet stammen von George N. Papanicolaou, der, ein Verfahren zur Bestimmung des Ovulationszeitpunktes suchend, die ersten cytologischen Untersuchungen am Vaginalsekret des Meerschweinchens anstellte (KOSS 28). Als ein Ergebnis dieser und anderer Forschungen beschrieb Papanicolaou 1933 (42) die cyclischen Veränderungen bei Frauen, wie sie sich widerspiegeln im zellulären Bild des Vaginalsekretes. Für diese Untersuchung entwickelte er eine polychromatische Färbung, die durch Wechsel und Variation in der Farbe den Verhornungsgrad der Zellen demonstriert. 1941 wurde die Anwendung von Vaginalabstrichen zur Früherkennung von Carcinomen zum ersten Mal anerkannt (PAPANICOLAOU 43). 1943 begründeten PAPANICOLAOU und TRAUT (44) in ihrer Monographie diese Technik als eine Hilfe für die Diagnose der Uteruscarcinome. Seitdem hat die Exfoliativ-Cytologie weitreichende Anwendung erlangt, und zwar nicht nur in gynäkologischer Sicht, sondern auch bei anderen Geweben wie des Respirationstraktes, des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitaltraktes und der großen Körperhöhlen, überwiegend zur Sicherung einer Tumor-Diagnose.

Für den Bereich der oralen Cytologie wurden die ersten Untersuchungen angestellt von ORBAN und WEINMANN (36), die 1936 den Inhalt des Speichels bei Patienten mit Zahnkaries studierten. 1940 untersuchte WEINMANN (67) den unterschiedlichen Verhornungsgrad an verschiedenen Stellen der Mundschleimhaut. Es folgten die Studien von ZISKIN, KAMEN und KITTAJ (75) über den Vergleich der Abstrichbilder aus der

Mundhöhle und der Vagina, die einige Autoren zu der Annahme veranlaßten, daß aus dem oralen Zellbild in gleicher Weise wie aus dem vaginalen die cyclischen Hormonschwankungen beim weiblichen Geschlecht ablesbar wären.

Inzwischen hat die orale Cytologie große Fortschritte gemacht, und zwar insbesondere auf dem Gebiete der Carcinomdiagnostik im Bereich der Mundhöhle. Hierbei kann nach den übereinstimmenden Berichten vieler Autoren (u.a. WEATHERS und GRIFFIN 66, POMERANZ und STAHL 47, SELBACH 59, MILLARD 30, KNOTH 27) die Cytologie eine Biopsie zwar nicht ersetzen, steht ihr aber als relativ einfaches und vor allem atraumatisches diagnostisches Verfahren zur Seite. Dies besonders zur Anfangsdiagnostik, als Verlaufskontrolle diagnostischer Bemühungen und bei Patienten, bei denen eine Biopsie kontraindiziert ist (MILLARD 30).

Auf der anderen Seite aber stehen auch die Bemühungen um die Diagnostik benigner Veränderungen im Bereich der Mundhöhle. So fanden WEATHERS und GRIFFIN (66) charakteristische Veränderungen des oralen Zellabstrichbildes bei einer Reihe dermatologischer Erkrankungen.

Seit einer Reihe von Jahren schließlich wird die orale Cytologie in das Spektrum der diagnostischen Möglichkeiten bei gastroenterologischen Erkrankungen aus dem Bereich des Malabsorption-Syndroms einbezogen (PANNHORST 39, PANNHORST und TAUSCHWITZ 41).

Beim Studium der Mitteilungen aus verschiedenen Arbeitsrichtungen sind vergleichende Betrachtungen oder allgemein anzuerkennende Schlußfolgerungen oft deshalb erschwert oder unmöglich gemacht, weil nicht nur die Untersuchungstechnik differiert, sondern auch hinsichtlich der Begriffsbildung über die einzelnen Zellarten und Abstrichbilder stark auseinanderweichende Angaben vorliegen. Es wäre wünschenswert, wenn zunehmend eine Übereinstimmung hinsichtlich der Grundlagen im Normalfall mit der entsprechenden Terminologie erreicht würde. Daher liegt es mit in der Absicht dieser Arbeit, für klar definierte allgemeine Grund-

lagen der oralen Cytologie Material beizusteuern, um damit bei der Beurteilung von Zellabstrichbildern bei pathologischen Zuständen eine eindeutige, allgemein diskutabile und annehmbare Entscheidung zu ermöglichen.

III. MORPHOLOGISCHE GRUNDLAGEN ORAL-CYTOLOGISCHER UNTERSUCHUNGEN

Für das Verständnis der Problematik der oralen Cytologie erscheint die Besprechung der histologischen und cytologischen Verhältnissen der Mundschleimhaut von Bedeutung.

1. Histologischer Aufbau der Mundschleimhaut

Der Bereich der Mundhöhle ist mit einer Schleimhaut ausgekleidet. Diese Schleimhaut, tunica mucosa, besteht aus der lamina epithelialis und einer bindegewebigen lamina propria mucosae, welche reich an elastischen Fasern ist und in das Epithel in Gestalt von Papillen vorspringt. Die lamina propria mucosae ist Trägerin eines Netzes von feinen Blut- und Lymphgefäßen. Eine lamina muscularis mucosae fehlt bei der Mundschleimhaut, weswegen keine scharfe Grenze zwischen mucosa und submucosa vorhanden ist. Die tunica submucosa enthält weniger elastische Fasern und besteht aus lockerem, grobfaserigem Bindegewebe. Sie enthält ein Netz stärkerer Blut- und Lymphgefäße sowie Nerven. In ihr liegen die kleinen Speicheldrüsen der Mundhöhle.

Die für die orale Cytologie interessierenden Zellelemente entstammen nur der lamina epithelialis. Diese stellt ein mehrschichtiges Plattenepithel dar, dessen Dicke von der Anzahl der Zellagen abhängig und regional verschieden ist. Dünn ist die Epithelschicht an der Innenseite der Lippen und an der Wangenschleimhaut, dicker dagegen auf der Zunge, am Gaumen und am Wangensaum. Im Durchschnitt beträgt die Dicke der Epithelschicht 220-450 μ (DUCKE 13). Die lamina epithelialis setzt sich zusammen aus einer Grundschrift, dem stratum basale und der sich anschließenden Stachel-schicht, dem stratum spinosum.

Es fehlen bei der Mundschleimhaut die beim Epithel der Haut sich anschließenden Zellschichten des stratum granulosum, stratum lucidum, und stratum corneum. Diese Verschiedenheit im Aufbau des Epithels der Epidermis und der Schleimhaut ist bedingt durch Unterschiede im Grad der Verhornung.

Während bei der Epidermis die Endstufe der Zelldifferenzierung die echte kernlose Hornlamelle ist, findet man bei der Mundschleimhaut nur am harten Gaumen, an der Gingiva und am Zungenrücken eine stärkere Neigung zur Verhornung.

Die Zellen des stratum spinosum liegen nicht unmittelbar aneinander, sondern sind durch feinste Lücken voneinander getrennt. Die Verbindung der Zellen untereinander ist durch Interzellularbrücken hergestellt, welche als Protoplasmafortsätze angesehen werden. Die isolierten Zellen dieser Schicht erscheinen also wie mit Stacheln besetzt.

Die Cytologie bedient sich im allgemeinen einer weiteren, genaueren Unterteilung der lamina epithelialis (BERTALANFFY 3, HAHN 20), nämlich

1. Basalzellschicht
2. Parabasalzellschicht
3. Intermediärzellschicht
4. Superficialzellschicht (Schicht der Oberflächenzellen).

2. Physiologie der Zellbildung und Zellabschilferung

(Nach BERTALANFFY 3)

Das Substrat für die Cytodiagnose ist die Masse der Zellen, die ununterbrochen von den Epithelien abgeschilfert werden. Diese abgeschilferten Zellen müssen ständig erneuert werden. Bei diesem Prozeß werden vier Hauptphasen durchlaufen.

Erstens, die Zellneubildung durch mitotische Teilung wenig differenzierter Zellen. Dieses sind im Normalfall die Basalzellen, nur im Ausnahmefall kommt eine Zellteilung auch bei den Parabasalzellen vor. Einige Basalzellen bleiben an Ort und Stelle und ermöglichen durch neue Teilung neue Generationen von Zellen. Andere lösen sich von der Basalzellschicht.

Es folgt die zweite Phase, nämlich die der Zelldifferenzierung. Die Basalzellen vergrößern sich, werden zu Parabasalzellen und differenzieren sich zu Intermediärzellen

und schließlich zu Oberflächenzellen. Differenzierte Zellen teilen sich nicht mehr.

Die dritte Phase ist eine Periode, die als Funktions- und Stoffwechselphase angesehen wird. Sie ist bei den einzelnen Geweben unterschiedlich lang und bestimmt in einem großen Ausmaß die Lebensdauer der Zellen.

In der letzten Phase schließlich findet die Zellabschilferung der oberflächlichen Zellen statt. Damit dieses geschehen kann, muß die Zelle die Oberfläche erreichen. Dies ist beim einfachen Epithel leicht, schwierig jedoch beim geschichteten Epithel. Da eine Eigenbewegung ausgeschlossen ist, wird das Erreichen der Oberfläche anders erklärt: dadurch, daß die Zelle im Laufe ihrer Differenzierung stetig an Volumen zunimmt, entsteht ein Druck innerhalb der Zellschichten, der wegen der Begrenzung nach unten durch die lamina propria mucosae der Einzelzelle zu einer Aufwärtsbewegung verhilft. Dieser gleiche Druck wird zusammen mit anderen Faktoren auch verantwortlich gemacht für den Mechanismus der Abschilferung. Andere Faktoren sind die allmähliche Entfernung von dem ernährenden Medium, der Zelltod und schließlich auch mechanische Einflüsse, welche jedoch nicht entscheidend sind.

3. Die einzelnen Zelltypen des Mundschleimhautepithels

- 1.) Basalzellen: Die Basalzellen entstammen der Schicht, die die Abgrenzung zum Bindegewebe bildet. Sie sind klein, haben eine runde Gestalt und einen relativ großen Kern, der gut gefärbt und regelmäßig geformt ist. Das Cytoplasma färbt sich bei Anwendung der Papanicolaou-Färbung cyanophil an.
- 2.) Parabasalzellen: Diese Zellen sind entsprechend ihrem Grad der Differenzierung etwas größer als die Basalzellen. Ihr Kern zeigt gegenüber letzteren keinen auffälligen Unterschied, auch er ist im Verhältnis zum Cytoplasma relativ groß. Er besitzt ein feinmaschiges Chromatinnetz und enthält 1-2 graublaue Nukleolen (HENNING und WITTE 22). Das Cytoplasma ist unregelmäßig

geformt und hat oft kleine Ausläufer (HAHN 20). Es ist etwas weniger intensiv cyanophil gefärbt als das der Basalzellen.

- 3.) Intermediärzellen: Intermediärzellen entstammen der Zellschicht, die sich der Lage der Parabasalzellen anschließt. Sie haben entsprechend ihrer Weiterentwicklung einen hohen Grad der Reife und der Differenzierung. Es sind große, polygonal geformte Zellen, die einen vesikulären Kern enthalten. Dieser ist relativ klein im Verhältnis zur Masse des ihn umgebenden Cytoplasmas, so daß das Kern/Plasma-Verhältnis im Gegensatz zu den Basalzellen und Parabasalzellen zugunsten des Cytoplasmas ausfällt. Die Anfärbung des Cytoplasmas ist cyanophil oder eosinophil, die überwiegende Mehrzahl der Zellen färbt sich jedoch cyanophil. Von den Oberflächenzellen unterscheiden sich die Intermediärzellen im wesentlichen durch ihr Kernverhalten.
- 4.) Oberflächenzellen: Dies sind ebenfalls große Zellen mit einer polyedrischen Form und scharfrandigen Cytoplasmagrenzen. Zum Unterschied zu den Intermediärzellen besitzen die Oberflächenzellen einen pyknotischen Kern. Das Färbeverhalten des Cytoplasmas ist gewöhnlich eosinophil, bei weniger reifen Zellformen jedoch auch cyanophil.
- 5.) Orangeophile Zellen: Dieser Zelltyp ist als mögliche Endstufe der Zelldifferenzierung der Mundschleimhautepithelien anzusehen. Während diese Zellen am harten Gaumen, an der Gingiva und am Zungenrücken häufiger anzutreffen sind, werden sie im übrigen Bereich der Mundhöhle und insbesondere an der Wangenschleimhaut nur selten gefunden. Das bedeutet also, daß die Reifung der Epithelien meist bis zur Stufe der Eosinophilen mit pyknotischem Kern verläuft und nur selten eine weitere Differenzierung erfolgt. Die orangeophile Zelle wird auch als "kernlose Scholle", "anucleate squame" oder "anucleated squamous cell" bezeichnet. Sie ist eine verhältnismäßig kleine Zelle mit einer meist etwas eckigen Form. Charakteristisch für sie ist der

Verlust ihres Kernes, womit sie jeglicher Lebensfähigkeit entbehrt. Ihr Cytoplasma enthält Keratin, welches eine starke Affinität zum Farbstoff Orange G hat, so daß sich diese Zellen bei Anwendung des Färbeverfahrens nach Papanicolaou orangefarben anfärben.

4. Cytoplasma-Eigenschaften

Die bei der oralen Cytologie im Ausstrichpräparat gefundenen Epithelzellen entstammen im Gegensatz zur vaginalen Cytologie normalerweise nur den Schichten der Oberflächenzellen und der Intermediärzellen. Basalzellen und Parabasalzellen werden unter normalen Bedingungen entsprechend den übereinstimmenden Aussagen einer großen Anzahl von Autoren nicht gefunden (GUIARD 19, HAHN 20, HENNING und WITTE 22, MILLER et al. 31, ZISKIN und MOULTON 76, PETERS und RIJSINGHANI 45, UMIKER 65). Die Epithelzellen sind verhältnismäßig groß, im Durchschnitt 30μ (SCHUERMANN 58) und meist unregelmäßig polygonal begrenzt. Bei Anwendung des Färbeverfahrens nach Papanicolaou zeigen die abgeschilderten Epithelien keine einheitliche Anfärbung ihres Cytoplasmas, sondern es lassen sich leicht drei Hauptzelltypen unterscheiden, nämlich 1. cyanophile, 2. eosinophile und 3. orangeophile Zellen. Hierbei entspricht die Cytoplasmaanfärbung dem jeweiligen Reifegrad der Zelle. Cyanophil gefärbte Zellen gehören zu den weniger reifen Epithelzellen und entstammen zumeist den tieferen Zellagen. Eosinophile Zellen besitzen einen höheren Reifegrad und haben ihren Sitz überwiegend in der Oberflächenzellschicht. Orangeophile Zellen schließlich, die als echte verhornte Zellen anzusehen sind, besitzen den höchsten Reifegrad und haben ihren Sitz in der obersten Zellschicht der lamina epithelialis.

Ältere Bezeichnungen wie "acidophil" und "basophil" für die Plasmaanfärbbarkeit müssen heute als überholt angesehen und entsprechend den Ergebnissen der Meinungsumfrage des Terminologieausschusses der Internationalen Akademie für Gynäkologische Cytologie (ACTA CYTOLOGICA 35) durch

die eben beschriebenen Begriffe "eosinophil" und "cyanophil" ersetzt werden. Die Begründung dafür ist, daß beide Färbequalitäten durch saure Farbstoffe entstehen. Die pH-Werte der Farbstoffe betragen für Harris'Haematoxylin 2,75, für EA 50 5,8 und für Orange G 5,75 (BOSCHANN 6), so daß also nicht von einer Basophilie gesprochen werden kann.

Bei einer gewissen Zahl der Epithelzellen finden sich die ursprünglich von PETERS und RIJSINGHANI (45) beschriebenen "cyanophilen Cytoplasma-Granula". Es sind dies in dem gewöhnlich vollkommen transparenten Cytoplasma sich deutlich abgrenzende Körperchen, die sich mit Haematoxylin dunkel anfärben und eine gleichmäßig runde bis ovale Gestalt haben. Ihre durchschnittliche Größe beträgt gewöhnlich weniger als 2μ (PETERS 46), ihre Zahl liegt bei 1-2 Granula je Zelle, obgleich es auch Zellen mit 5 und mehr gibt, was jedoch wesentlich seltener ist. Häufig ist eine Lagerung in der Nähe des Zellkernes zu erkennen, wobei jedoch auch völlig willkürliche Verteilungen im Cytoplasma gefunden werden.

Cytoplasmaeigenschaften, die sicher nicht als physiologisch für die normale Epithelzelle angesehen werden können, sind die Vakuolisierung des Cytoplasmas und die perinucleäre Hofbildung. Ein vacuoliges Aussehen erhält das Cytoplasma bei verschiedenen Alterationen der Zelle und ist als degenerative Veränderung anzusehen (SCARPELLI 51). Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen, daß diese Veränderung hauptsächlich auf eine Mitochondrien-Schwellung zurückzuführen ist. Sie wird beobachtet unter dem Einfluß von sehr verschiedenen Bedingungen und Wirkungen wie Sauerstoffmangel, Hunger, größeren Störungen des osmotischen Druckes intra- und extrazellulärer Flüssigkeiten, Noxen wie Schwermetallsalze, Bakterientoxine und schließlich hoher Konzentration von Hormonen und Vitaminen.

Als perinucleäre Hofbildung wird eine deutliche Aufhellung des Cytoplasmas bezeichnet, die den Zellkern ringförmig umgibt und ein mehr oder minder großes Ausmaß erreichen kann.

5. Kern-Eigenschaften

Die vitalen, jüngeren Formen der Epithelzellen besitzen einen bläschenförmigen, auch als vesikulär bezeichneten Kern. Dieser ist rundlich bis kurz-ovalär geformt und hatein lockeres, zartmaschig strukturiertes Chromatingerüst. Die Größe liegt bei 8-12 μ (PETERS und RIJSINGHANI 45). Diese Kerne sind durch das Haematoxylin der Papanicolaou-Färbung intensiv blau gefärbt. Mit zunehmender Zellreifung stellen sich Veränderungen an den Zellkernen ein; sie werden praepy-knotisch und schließlich pyknotisch.

Der Begriff der Karyopyknose wurde von PUNDEL (48) in folgendem Sinn definiert: "Degenerative Zusammenziehung oder Verdichtung des Kernes mit dem Verlust jeglicher Struktur, so daß der Kern zu einer dichten strukturlosen Chromatinmasse zusammenschrumpft." Als objektive Richtlinie für die Erkennung einer Karyopyknose dienen zwei gleichwertige Kriterien: 1. wird ein Kerndurchmesser unter 6 μ festgesetzt und 2. wird das Verhalten unter dem Phasenkontrastmikroskop beurteilt. Die beschriebene dichte, strukturlose Chromatinmasse verursacht nämlich eine Ablenkung des Lichtes im Phasenkontraststrahlengang, so daß die Kerne dann hellrot aufleuchten. Diesem letzteren Verfahren wird wegen des geringeren zeitlichen Aufwandes meist der Vorzug gegeben.

Als praepyknotisch gelten solche Kerne, die keine zartmaschige, vesikuläre Struktur mehr zeigen, sondern schon klein, dicht und dunkel erscheinen, die aber unter dem Phasenkontrastmikroskop noch nicht rötlich aufleuchten. Es soll an dieser Stelle jedoch darauf hingewiesen werden, daß die Grenze zu den vesikulären Kernen nicht scharf ist und durch den subjektiven Eindruck des Untersuchersbeeinflusst wird. Bei sehr intensiv gefärbten Ausstrichen muß man sich vor einer fälschlichen Einordnung vesikulärer Kerne in die Gruppe der PraePyknosen hüten. Man muß also immer beachten, daß praepyknotische Kerne nicht nur dunkler gefärbt erscheinen, sondern eben auch kleiner sind und gedrungener wirken.

Sie zeigen meist auch nicht mehr die klare runde bis rundovale Gestalt der vesikulären Kerne.

Andere, im Verhältnis seltene Formen der Kerndegeneration sind Karyorrhexis, Karyolysis, Kernwandhyperchromatose, Chromatinkörnelung und Chromatinballung. Die drei letzten Formen wurden in den Ausstrichpräparaten nie gesehen, bzw. die beiden letzten Formen wurden der Gruppe der Karyorrhexis zugeordnet, da eine Unterscheidung kaum möglich ist und auch nicht sinnvoll erscheint. Bei der Kernwandhyperchromatose handelt es sich um eine Verschiebung der Chromatinsubstanz innerhalb des Kernes mit Massierung am Rand (LETTERER 29). Dabei kann das Chromatin auch durch diese Kernwand in Form von Tröpfchen durchtreten (HAMPERL 21) und der Kern schließlich in einzelne Chromatinbröckel zerfallen: Karyorrhexis. Man sieht dann anstelle des Kernes größere Chromatinbröckel, die völlig homogen sind und sich tiefschwarz anfärben. Unter dem Phasenkontrastmikroskop können sie wie die Pyknosen ein hellrotes Aufleuchten zeigen. Schließlich kann auch eine gleichmäßige Auflösung der Chromatinmasse erfolgen. Der Kern erscheint wie ausgelautet, und endlich ist die ganze Kernstruktur nur mehr schattenhaft angedeutet zu erkennen. Dieser Zustand wird als Karyolysis bezeichnet.

6. Nichtepitheliale Bestandteile im Ausstrichpräparat

Neben den beschriebenen Epithelzellen finden sich im Ausstrichpräparat nicht selten ihre Trümmerformen, wie Cytoplasmateile und sogenannte "nackte" Kerne, was beides als mechanisch bedingt angesehen werden muß. Weiterhin aber findet man wechselnde Mengen von Leukocyten und ganz selten Histocyten; Erythrocyten zeigen sich im normalen Ausstrich jedoch nie. Ihr Auftreten deutet auf Verletzungen hin.

Abschließend sei noch auf das Vorkommen von Schleim, der sich tiefblau färbt, und vor allem auf das Auftreten von Bakterien der physiologischen Mundflora hingewiesen, worauf jedoch später noch näher eingegangen werden soll.

IV. EINFLUSSNEHMENDE SEXUALHORMONE IM ERWACHSENENALTER

Wegen der später zu untersuchenden Frage einer möglichen Beeinflussung des oralen Zellabstrichbildes durch Sexualhormone soll im folgenden kurz auf die unter diesem Gesichtspunkt interessierenden Steroidhormone eingegangen werden. Es sind dies die drei Gruppen der Oestrogene, Gestagene und Androgene.

1. Oestrogene

Bei der nichtschwangeren und nicht hormonell behandelten Frau wurden bislang neben Oestradiol- 17β und Oestron sowie den Metaboliten Oestriol im Urin weitere sechs Oestrogene gefunden. Die Ausscheidungswerte für die drei klassischen Oestrogene im normalen Cyclus betragen am Beginn der Menstruation 13 γ /24 h, während der Proliferationsphase 24,3, beim Ovulationsmaximum 58,9, in der Sekretionsphase 32,9 und am Lutealmaximum 37,4 γ /24 h (Mittelwerte nach BROWN und Mitarb. 1957 und HAMMERSTEIN 8).

Das Ausscheidungsverhältnis zwischen Oestron und Oestradiol beträgt 2:1; dasjenige von Oestriol und Oestron-Oestradiol etwa 1:1. Es wird angenommen, daß die Oestrogenbildung im Ovar, die in Form von Oestradiol- 17β , das die größte biologische Wirksamkeit hat, und möglicherweise auch in Form von Oestron erfolgt, viermal höher ist als die im Urin ausgeschiedene Menge von Oestradiol- 17β , Oestron und Oestriol. Sie wird auf 10-20 mg während eines Cyclus geschätzt (UFER 64).

In der Menopause findet man insgesamt erheblich geringere vom Organismus gebildete Oestrogenmengen. Die Ursache hierfür ist das Erlöschen der generativen Funktion der Ovarien bis auf eine geringe weiter anhaltende Resttätigkeit, die der vegetativen Funktion entspricht. Die Größe der Oestrogenesamtausscheidung im Harn liegt bei Werten zwischen 8,5 und 19,4 γ /24 h (BRUNTSCH et al. 8). Diese im Vergleich zu den Werten während des Cyclus verhältnismäßig geringe Menge liegt dennoch deutlich höher als die Größe

der Oestrogenausscheidung bei Männern, die im Mittel 10,4 gamma/24 h beträgt (BRUNTSCH et al. 8). Oestrogene werden beim Mann in den Testes und in den Nebennieren gebildet. Wenn mit dem Beginn der Pubertät der Erwachsenenwert der Oestrogenausscheidung erreicht ist, finden sich beim Mann weder cyclische Schwankungen noch ein deutliches Absinken der Ausscheidungswerte im Alter.

2. Gestagene

Als physiologisch wirksames Gestagen ist das Progesteron bekannt, das zu einem großen Teil als Pregnan- 3α , 20α -diol im Urin ausgeschieden wird. Die Größe der Progesteronbildung läßt sich aus der Menge des ausgeschiedenen Pregnandiols errechnen. Sie beträgt im Durchschnitt 200 mg/Cyclus (STAEMLER 62). Von der Gesamtausscheidung an Pregnandiols entstammt ein Teil der Nebenniere. Dieser Anteil wird mit 1,5 mg/die angegeben (STAEMLER 62) und ist relativ konstant, unterliegt also keinen cyclischen Schwankungen. Er entspricht der Pregnandiolausscheidung während der Follikelphase. Der weitaus größte Anteil der Gesamtprogesteronmenge während des Cyclus aber wird nach dem Ovulationsmaximum vom Corpus-luteum gebildet. Unmittelbar nach der Ovulation liegt die Pregnandiolausscheidung bei 2-5 mg/die und steigt dann auf Werte bis zu 5-10 mg/die (WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN 70). Vor dem Eintritt der Menstruation fällt dann die Progesteronproduktion und damit die Pregnandiolausscheidung steil ab, was bekanntlich mit dem gleichzeitigen steilen Abfall der Oestrogenproduktion der für die Menstruation auslösende Faktor ist.

Im männlichen Organismus findet sich Progesteron normalerweise nicht. Beim Eintritt in die Menopause sistiert die Progesteronproduktion auch bei der Frau

3. Androgene

Androgene mit ihrem Hauptvertreter, dem Testosteron, werden beim Mann in den Testes und in den Nebennieren, bei der Frau

in den Ovarien und ebenfalls in den Nebennieren gebildet. Im Harn finden sie sich vorwiegend in der 17-Ketosteroidfraktion. Beim jugendlichen Erwachsenen (19-35 Jahre) beträgt die 17-Ketosteroidausscheidung beim Mann 16,4 mg/die, bei der Frau 12,1 mg/die (WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN 70). Sowohl beim Mann als auch bei der Frau nimmt die Androgenausscheidung mit dem Alter allmählich ab und geht schließlich bei einem Alter von über 70 Jahren auf Werte von 4 mg/die beim Mann und 2 mg/die bei der Frau zurück (WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN 70).

Über die Frage, ob Androgene in cyclischer Weise produziert werden und ob sie einen direkten Einfluß auf das Cyclus-geschehen der geschlechtsreifen Frau haben, ist nichts Sicheres bekannt. Sie spielen wohl aber eine bedeutsame Rolle als Vorstufe für die Oestrogenbiosynthese (STÄEMMLER 62, BRUNTSCH 8).

V. MATERIAL UND METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

1. Material

Von insgesamt 26 Personen wurden über einen Zeitraum von vier Wochen Abstriche aus der Mundhöhle durchgeführt.

Der Personenkreis, der für diese Abstrichserie zur Verfügung stand, setzte sich zusammen einerseits aus völlig Gesunden, zum anderen und weitaus größeren Teil aus Patienten eines großen Berliner Krankenhauses. Letztere wurden so ausgewählt, daß sich bei ihnen kein Hinweis auf Erkrankungen der Mundhöhle ergab, wobei jedoch keine Rücksicht auf etwaige Zahnanomalien genommen wurde, ebenso wie die Frage einer etwaigen Zahnprothese unberücksichtigt blieb; ausgeschlossen wurden weiterhin jedoch jegliche Erkrankungen des Gastrointestinalsystems. Die Patienten wurden weder mit Cytostatica noch mit Hormonen oder Antibiotika behandelt. Patienten, bei denen im Verlauf der Abstrichserie irgendwelche Komplikationen auftraten, wurden aus der weiteren Untersuchung ausgeklammert und durch andere ersetzt.

Untersucht wurden nur Personen im Alter über 18 Jahre, und zwar 12 Männer und 14 Frauen. Unter letzteren befanden sich acht, die einen Cyclus besitzen und sechs, die sich in der Menopause befinden. Erstere ließen anamnestisch keine Cyclusunregelmäßigkeiten erkennen und hatten weitgehend konstante Cycluslängen von etwa 28 Tagen. Letztere hatten schon seit mindestens drei Jahren keinen Menstruationscyclus mehr.

2. Abstrichzeit und Abstrichregion

Die Abstriche wurden an festgelegten Tagen morgens vor dem Zähneputzen und vor dem Frühstück dreimal wöchentlich durchgeführt, und zwar vier Wochen lang, so daß von jeder Versuchsperson insgesamt schließlich 12 Abstriche zur Verfügung standen. Bei 5 der 26 untersuchten Personen wurden im Anschluß an die Abstrichserie noch je drei weitere Abstriche angefertigt im Hinblick auf die unten zu erörternde

Frage einer möglichen Beeinflussung des oralcytologischen Abstrichbildes durch Antibiotika. Diese Versuche wurden mit der lokalen Anwendung eines Penicillins, enthalten im Penifen^R (hergestellt von der Firma Hoechst) durchgeführt. Der Patient ließ morgens eine Tablette langsam im Munde zergehen. Danach wurde der Abstrich angefertigt, und zwar an den gewohnten Tagen.

Insgesamt standen also schließlich 327 Abstriche zur Verfügung.

Als Abstrichregion diente die Wangenschleimhaut in Höhe der Occlusionsfläche der oberen Molaren unter strenger Vermeidung der sogenannten Kiesow'schen Zone (GREITHER 18). Diese zieht sich innerhalb der Wangenschleimhaut als Verschmelzungssaum der ursprünglich breiter angelegten Mundspalte vom Mundwinkel aus nach hinten und hat entwicklungsgeschichtlich bedingt einen etwas anderen Aufbau als die übrige Schleimhaut.

3. Abstrichmethode

Als Abstrichinstrument diente ein Kunststoffspatel, der an einem Ende angeschrägt ist. Hiermit wurde von der oben angegebenen Stelle der Wangenschleimhaut jeweils ein Abstrich gemacht. Das gewonnene Zellmaterial wurde dann auf einem Objektträger ausgestrichen, und zwar in gleichmäßig dünner Schicht, am besten in der Längsrichtung des Glases. Der Ausstrich darf nicht zu dick sein, weil eine Differenzierung von in größeren Haufen liegenden Zellen nicht möglich ist und so angeordnete Zellen oftmals das Phänomen der sogenannten Pseudoeosinophilie zeigen. Dieses entsteht dadurch, daß ein solcher Zellhaufen in übermäßigem Maße Haematoxylin absorbiert und somit das Cytoplasma aller Zellen rot erscheinen läßt, unabhängig von ihrem wahren Färbeverhalten. Abgesehen von den nicht beurteilbaren Cytoplasmaeigenschaften können bei solchen Zellen auch die Kerne und das Auftreten irgendwelcher Strukturen im Cytoplasma - wie z.B. Granula oder Bakterien - nicht differenziert werden.

Die besten Ergebnisse werden also erzielt von Ausstrichen, bei denen die Zellen möglichst einzeln oder in kleinen Gruppen angeordnet liegen. Präparate, in denen keine einzige Zelle zu finden war, wie es STAATS und GOLDSBY (61) beobachteten, wurde in keinem einzigen Fall erzielt. Schwierigkeiten konnten dagegen eher solche Präparate bereiten, die von Abstrichen von relativ trockener Schleimhaut stammten. Dennoch wurde die Empfehlung von ALLING und SECORD (1), trockene Läsionen mit Speichel oder Salzlösung anzufeuchten, nicht angewandt, um nicht Zellen anderer Mundhöhlenregionen mit in den Ausstrich zu bekommen und somit ein möglicherweise verfälschtes Ergebnis zu erzielen.

Die Objektträger werden zweckmäßigerweise mit einem Diamantschreiber gekennzeichnet; andere Schreibgeräte sind unbrauchbar, da Fett, Tinte oder Tintenstift während der Färbung und Fixierung abgelöst werden. Da neue Objektträger nicht fettfrei sind, müssen sie vorher entfettet werden. Dies geschah durch Einlegen in eine Lösung aus gleichen Teilen absolutem Alkohol und Aether, worin sie längere Zeit aufbewahrt wurden. Vor Gebrauch wurden sie dann mit einem sauberen Tuch abgetrocknet.

4. Fixierung

Die auf dem Objektträger ausgestrichenen Zellen wurden anschließend sofort fixiert. Der Sinn einer Fixierung liegt darin, die Zellen möglichst in einem solchen Zustand zu erhalten, wie sie gewonnen wurden. Es sollen dabei keine Veränderungen an Cytoplasma oder Kern auftreten, die das Ergebnis einer Differenzierung verfälschen können oder vergleichbare Resultate nicht zulassen. Wichtig für die Papanicolaou-Färbung ist, daß die Fixierung erfolgt, bevor die Präparate beginnen, an der Luft zu trocknen. Eine Lufttrocknung ruft Veränderungen hervor wie Fehlanfärbung des Cytoplasmas sowie Schwellung, Formveränderung und Strukturverlust der Kerne (BOSCHANN 6, GANDERT 17).

Es sind verschiedene Fixierungslösungen in der Literatur angegeben worden. Im vorliegenden Fall wurde eine Lösung aus gleichen Teilen Alcohol absolutus und Aether pro narcosi verwandt. Bei der Fixierung entzieht der Alkohol den hydrophilen Eiweißkolloiden Wasser, und es erfolgt eine Lösung von Lipoiden. Damit verbunden ist eine Schrumpfung des Cytoplasmas, wohingegen eine Veränderung der Kerne nicht erfolgt (BOSCHANN 6). Die Fixierung erfolgt zweckmäßigerweise in einer Cuvette, die ein aufrechtes Stehen mehrerer Objektträger in der Weise erlaubt, daß sie sich gegenseitig nicht berühren und somit eine Verschleppung einzelner Zellen oder Zellgruppen vermieden wird. Dazu trägt auch ein tägliches Filtrieren der Fixierungsflüssigkeit bei. Fernerhin muß beachtet werden, daß der Aether einen niedrigeren Siedepunkt als der Alkohol hat und somit leichter verdampft. Daher empfiehlt sich ein Deckel für die Cuvette und eine häufige Erneuerung der Fixierungsflüssigkeit. Die Zeit für die Fixierung soll mindestens 10 Minuten betragen. Beobachtungen verschiedener Untersucher, BOSCHANN 6, GANDERT 17, SCHÖLDGEN 53) wie auch eigene haben jedoch ergeben, daß auch tage- bis sogar wochenlanges Aufbewahren der Abstriche in der Fixierungsflüssigkeit vor der Färbung keinen Einfluß auf die Qualität der Präparate hat. Dies ist für praktische Belange nicht uninteressant.

5. Färbung

Die Präparate wurden nun gefärbt. Es sind in der Literatur eine Reihe von Färbemethoden angegeben (u.a. die Schorr-Färbung und die Gram-Färbung), die eine unterschiedliche Anzahl von Anhängern gewannen. Weitaus am häufigsten benutzt wurde jedoch die Färbemethode, wie sie ursprünglich von Papanicolaou entwickelt worden war. Diese Methode ist für die orale Cytologie die geeignetste und daher auch in der vorliegenden Arbeit verwandt worden. Ihre Vorteile liegen 1. in einer dem Reifegrad der Zellen entsprechenden Cytoplasmaanfärbung, 2. in der Transparenz der Anfärbung und 3. in der guten Darstellung der Kernstruktur (BOSCHANN 6).

Es ist eine trichromatische Färbung mit einer Kernfärbung durch Haematoxylin nach Harris und einer Cytoplasmafärbung durch Orange G und einer Mischung aus Lichtgrün, Bismarckbraun und Eosin.

Die Durchführung der Färbung erfordert folgende Schritte:

1. Durchführen der Objektträger durch eine absteigende Alkoholreihe. Dabei werden die Präparate nacheinander in 80, 70 und 50%igen Alkohol und schließlich in destilliertes Wasser getaucht und darin kurze Zeit hin und her geschwenkt. Vor jedem Übergang in ein nächstes Gefäß sollen die Objektträger jeweils gut abtropfen und notfalls kurz auf Zellstoff getupft werden, damit ein übermäßiges Übertragen von Spülflüssigkeit und später auch von Färbeflüssigkeit vermieden wird.
2. Kernfärbung mit Haematoxylin nach Harris 4 1/2 bis 5 Minuten lang.
3. Abspülung in destilliertem Wasser, solange Farbwolken abgehen.
4. Bläuung der Ausstriche in folgender Lösung: 3 ml Amoniaklösung 0,91 zur Analyse und 97 ml Alkohol 70%ig. Diese Lösung muß täglich erneuert werden.
5. Durchführung der aufsteigenden Alkoholreihe. Mehrfaches Schwenken nacheinander in 70, 80, und 95%igem Alkohol. Zwischendurch wieder jeweils die Objektträger gut abtropfen lassen.
6. Erste Cytoplasmafärbung mit Orange G Lösung, 1 1/2 Minuten lang. Orange G ist ein leicht saurer Farbstoff. Das Präparat wird nun leicht orangefarben.
7. Kurzes Abspülen des überschüssigen Farbstoffes nacheinander in zwei Gefäßen mit 95%igem Alkohol bis keine Farbwolken mehr abgehen. Der Alkohol wird dadurch allmählich orangefarben.
8. Zweite Cytoplasmafärbung mit MA 50 1 1/2 Minuten lang. Dies ist ein Gemisch aus Lichtgrün, Bismarckbraun und Eosin. Damit nimmt das Cytoplasma bestimmter Reifegrade eine bläuliche Farbe an.
9. Dreimaliges kurzes Abspülen in drei Gefäßen mit 95%igem Alkohol bis keine Farbwolken mehr abgehen. Der Alkohol

wird dadurch allmählich grün-gelblich-bräunlich.

10. Entwässern und Klären durch Spülen in absolutem Alkohol, dann in einer Mischung aus gleichen Teilen absolutem Alkohol und Xylol und schließlich in Xylol jeweils eine Minute lang, solange Farbwolken abgehen.

Von großer Bedeutung ist es nun, daß die Präparate anschließend in noch feuchtem Zustand mit Kanadabalsam eingedeckt werden. Ein Austrocknen ist unbedingt zu vermeiden. GANDERT (17) beobachtete das Auftreten von "Kunstprodukten" in den Abstrichbildern, wenn mehrere Präparate in einer langen Kette aufgereiht zur Eindeckung anstehen. Im vorliegenden Fall wurden daher die Präparate einzeln sofort nach dem Färbevorgang mit Kanadabalsam eingedeckt, bevor eine Lufttrocknung eintreten konnte. Sie wurden dann bis zum nächsten Tag getrocknet, um dann unter dem Phasenkontrastmikroskop ausgewertet zu werden.

Da die einzelnen Farblösungen leicht Niederschläge bilden, müssen sie täglich filtriert werden. Die Cuvetten mit dem destillierten Wasser sind vor jedem Durchgang zu ersetzen, die Alkohollösungen müssen jeweils bei stärkerer Verfärbung erneuert werden. Die Farblösungen sollen, wie eigene Erfahrungen zeigten, nach jeweils 120 bis maximal 150 Präparaten erneuert werden; dann werden nämlich die Färbungen schlechter. Dazu müssen die Cuvetten gründlich gereinigt werden, und zwar 1. mit Wasser unter Zusatz eines Seifenpulvers und 2. zweimal mit Alkohol unter Zusatz von 3-10% ungereinigter Salzsäure. Auch neue Farblösungen müssen vor dem Einfüllen in die Cuvetten filtriert werden.

6. Methode der Auswertung der Präparate

Zur Beurteilung der einzelnen Abstrichbilder wurden jeweils die ersten zweihundert Zellen differenziert. Es wurde dabei in der Art vorgegangen, daß in mäanderförmigen Bewegungen Gesichtsfeld für Gesichtsfeld vollständig ausgezählt wurde, jedoch nur die einzeln oder in kleinen Gruppen liegenden Zellen bewertet wurden.

Als Mikroskop diente ein Phasenkontrastmikroskop. Dieses ist ursprünglich von Zernicke entwickelt worden und dann von Karl Zeiss in die Mikroskopie eingeführt (WERNER 68).

Die Untersuchungen erfolgten normalerweise im Hellfeld bei 160 oder 400-facher Vergrößerung. Bei Zellkernen, die durch eine besonders dichte Struktur den Verdacht einer Pyknose erweckten, wurde das Mikroskop umgeschaltet, so daß der Phasenkontraststrahlengang eingeschaltet war und das rote Aufleuchten der Kerne beobachtet werden konnte.

Als praktisch erwiesen hat sich bei der Auszählung ein Zählwerk, wie es allgemein routinemäßig bei der Auswertung von Differentialblutbildern benutzt wird.

Bei der Auswertung wurden im Einzelnen folgende Kriterien beachtet:

1. Unterscheidung der Zellen nach der Art ihrer Cytoplasmafärbung:
 - 1) eosinophile, 2) cyanophile, 3) orangeophile Zellen.
2. Weitere Differenzierung dieser Grundtypen nach dem Verhalten ihrer Zellkerne:
 - 1) vesikuläre, 2) präpyknotische, 3) pyknotische Kerne, 4) übrige Kerndegenerationsformen wie Karyorrhexis, Karyolysis, Chromatinballung und Chromatinkörnelung und Kernwandhyperchromatose.
3. Registrierung des Auftretens von cyanophilen Cytoplasmagranula und ihre Zuordnung zu den oben genannten Grundtypen.
4. Beobachtung des Vorkommens von perinucleären Höfen und anderen regressiven Cytoplasmaveränderungen.
5. Allgemeine Beobachtungen über das Auftreten von Leukozyten und Bakterien und den damit verbundenen Reinheitsgrad der Ausstriche.
6. Die Indexbestimmung:

Durch den Eosinophilen-Index wird der Anteil der eosinophilen Zellen bestimmt. Er gibt das Verhältnis zwischen eosinophilen Zellen einerseits und cyanophilen und orangeophilen Zellen andererseits an.

Der Orangeophilen-Index zeigt die Anzahl der orangeophilen Zellen an.

Der Pyknose-Index gibt als Prozentsatz aller Zellen die Zahl der Zellen mit pyknotischem Kern an, und zwar erfaßt er alle Pyknosen, d.h. sowohl die der eosinophilen als auch die der cyanophilen Zellen. Gemäß der oben gegebenen Definition entspricht der Pyknose-Index der Anzahl der Oberflächenzellen.

VI. ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

A. Allgemeine Bemerkungen

Schwierigkeiten bei der Auswertung konnten sehr unsaubere Ausstriche bereiten, wie sie entstehen durch größere Beimengungen von Schleim und noch mehr durch die Anwesenheit übergroßer Leukocytenmassen. Diese Leukocyten können vor allem den Zellkern und auch die cyanophilen Cytoplasma-granula überdecken, so daß deren Differenzierung schwer fällt oder sogar unmöglich wird. Die gleichen Auswirkungen können auch Bakterien haben, wenn sie in Gruppen der Oberfläche der Zelle aufsitzen.

Das Cytoplasma der Epithelzellen zeigt nicht immer eine eindeutige Anfärbbarkeit. Es finden sich dann Übergangsformen, bei denen sich der Zelleib teils eosinophil, teils cyanophil anfärbt. Der sich für die Erklärung dieses Phänomens aufdrängende Schluß, es handele sich dabei um Übergangsformen der einzelnen Zelltypen, d.h. um die Entwicklungsstufe zwischen den jüngeren cyanophilen und den älteren eosinophilen Zellen, ist sicher nicht zutreffend. In diesem Falle müßten derartige Zellen häufig anzutreffen sein, während sie in Wirklichkeit nur selten auftreten. Irgendwelche Abhängigkeiten von äußeren Umständen konnten jedoch bei den vorliegenden Untersuchungen ebenfalls nicht festgestellt werden, so daß eine Erklärung vorläufig nicht gegeben werden kann. Abgesehen von der Beschreibung der Tatsache als solche (BOSCHANN 6, GANDERT 17) ist eine Stellungnahme in der Literatur nicht zu finden. In der vorliegenden Arbeit wurden derartige Zellen nach ihrer überwiegenden Anfärbung eingeordnet.

Das bei der Auswertung der insgesamt 327 Abstriche gewonnene Zahlenmaterial gaben die Tabellen 14 bis 39 auf Seite 71 bis 83 wieder. Unabhängig. von der Tatsache, daß je Abstrich jeweils 200 Zellen ausgewertet wurden, erscheinen in den Tabellen die auf 100 Zellen umgerechneten Werte, wobei sich dann natürlich auch Zahlen von 0,5 und Vielfache

davon ergeben. Einer besseren Übersicht halber erschien dieses Verfahren als zweckmäßig. Es finden sich jeweils die Ergebnisse aller 12 Abstriche einer untersuchten Person, die fortlaufend durchnummeriert sind, und zwar sind

1. die Fälle Nr. I bis einschließlich VIII Frauen mit Cyclus (8),
2. die Fälle Nr. IX bis einschließlich XIV Frauen in der Menopause (6) und
3. die Fälle Nr. XV bis einschließlich XXVI Männer (12).

Bei den Tabellen der Frauen mit Cyclus bedeutet jeweils die Präparatnummer vor der Pfeilmarkierung den letzten Abstrich vor dem Einsetzen der Menstruation.

B. Ergebnisse im Einzelnen

1. Vorkommen der drei Hauptzelltypen

Eosinophile Zellen:

Die Auswertung der Präparate ergibt starke Schwankungen der Zahl der eosinophilen Zellen an den einzelnen Abstrichtagen. In den Abbildungen 1 bis 6 auf den Seiten 32 bis 34 ist die Zahl der eosinophilen Zellen an den einzelnen Abstrichtagen aufgetragen; die dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen durchgeführten Abstriche sind fortlaufend nummeriert (Präparatnummer 1 - 12).

Graphische Darstellungen der Beobachtungen zeigen bei den Männern und bei den Frauen in der Menopause offensichtlich willkürliche Kurvenverläufe, die sich keinem übergeordneten Prinzip zuordnen lassen. Die Form der Kurven ist zum Teil langweilig, zum Teil ergeben sich zickzackförmige Verläufe. Neben Kurven mit großen Schwankungsbreiten gibt es solche mit kleinen. Typische Einzelkurven stellen die Abbildungen 1 und 2 dar. Abbildung 1 zeigt den Verlauf des Eosinophilen-Index über vier Wochen bei einem Mann (Fall Nr. XXI), Abbildung 2 den Verlauf bei einer Frau in der Menopause (Fall Nr. XIV). Bemerkenswert beim Vergleich dieser beiden Kurven

ist die unterschiedliche durchschnittliche Höhe des Eosinophilen-Index. Diese sich schon bei den Einzelkurven zeigende Tatsache wird später bestätigt durch die Berechnung der arithmetischen Mittel der Gesamtgruppen.

Die Abbildung 3 stellt den charakteristischen Kurvenverlauf bei einer Frau mit Cyclus dar (Fall Nr. VIII). Sie ist so gezeichnet, daß das Präparat Nr. 6 den letzten Abstrich vor dem Einsetzen der Menstruation darstellt und das Präparat Nr. 12 aus der Mitte des Cyclus, etwa vom Ovulationsmaximum, stammt. Die Pfeilmarkierung liegt also zwischen dem letzten Abstrich vor der Menstruation und dem ersten Abstrich während der Menstruation. Die Form der Kurve läßt gegenüber den beiden ersten Abbildungen einen gesetzmäßigen, cyclusabhängigen Verlauf erkennen, auf den später näher eingegangen werden wird.

Cyanophile Zellen:

Für die cyanophilen Zellen gilt in Umkehr der Zahlen dasselbe wie bei den eosinophilen Gesagte. Denn da der Anteil der orangeophilen Zellen im Verhältnis zu den beiden übrigen Zelltypen so gering ist, daß er praktisch vernachlässigt werden kann, ergibt sich für die Zahl der Cyanophilen nahezu der Ergänzungswert der Eosinophilen zu Hundert.

Orangeophile Zellen:

Der Anteil dieses Zelltypes ist verhältnismäßig sehr gering. Solche Zellen werden in längst nicht allen Präparaten gefunden. Die Werte schwanken zwischen 0, 0,5, 1, 2, 3 bis maximal 5 und 5,5 in je einem Fall. Auffällig erscheint, daß die Orangeophilen sich nicht selten in kleinen Gruppen lagern, wobei man dann drei oder auch vier Zellen nebeneinander liegen sieht.

Unterschiede zwischen den drei Personengruppen können für diese Zellart in keiner Beziehung gefunden werden. Ebenso lassen sich keine Regelmäßigkeiten ihres Auftretens im Verlauf der individuellen Abstrichserie über vier Wochen erkennen.

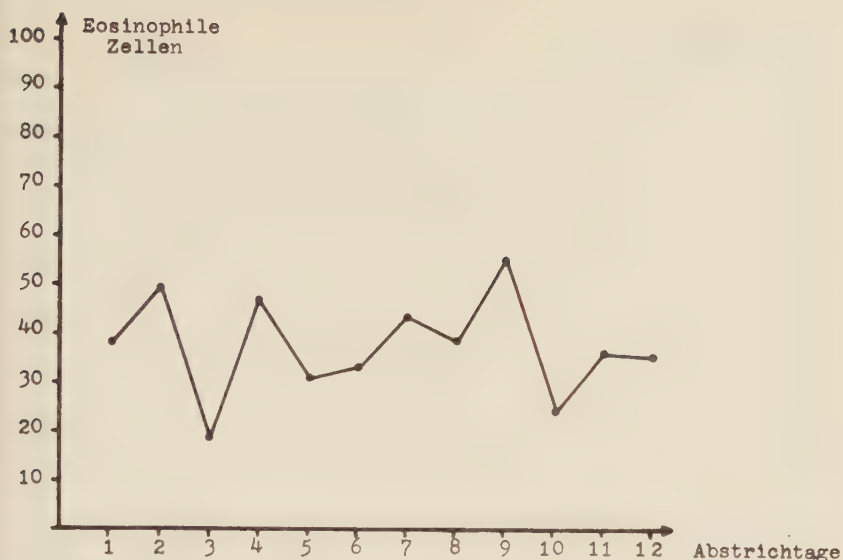


Abb. 1: Verlaufskurve des Eosinophilen-Index über 4 Wochen beim Mann (Fall Nr. XXI)

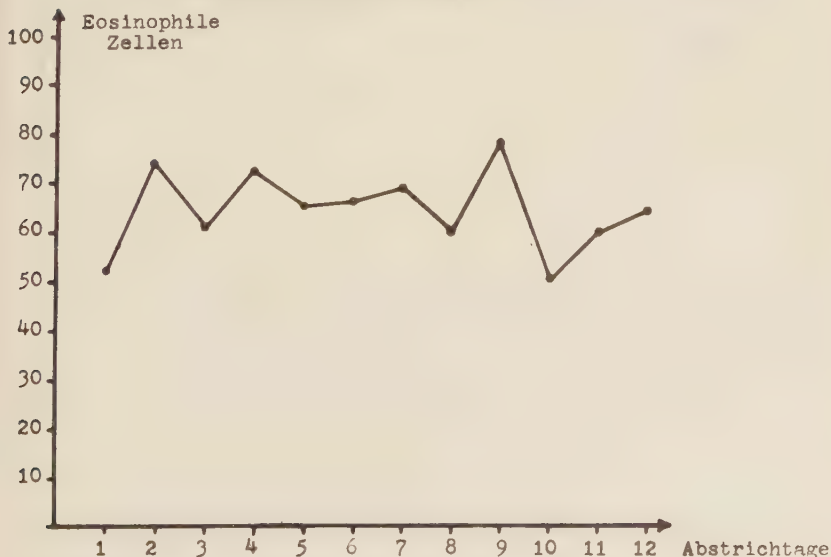


Abb. 2: Verlaufskurve des Eosinophilen-Index über 4 Wochen bei der Frau in der Menopause (Fall Nr. XIV)

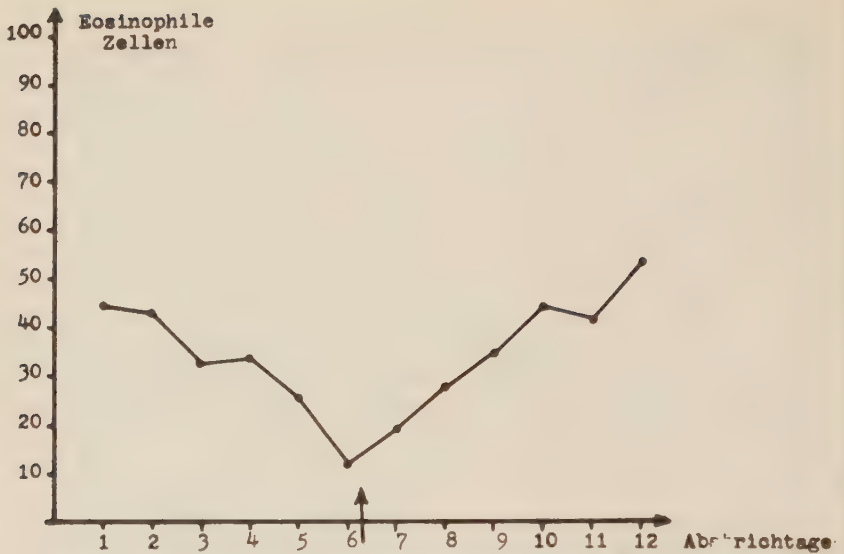


Abb. 3: Verlaufskurve des Eosinophilen-Index über 4 Wochen bei der Frau im geschlechtsreifen Alter (Fall Nr. VIII)

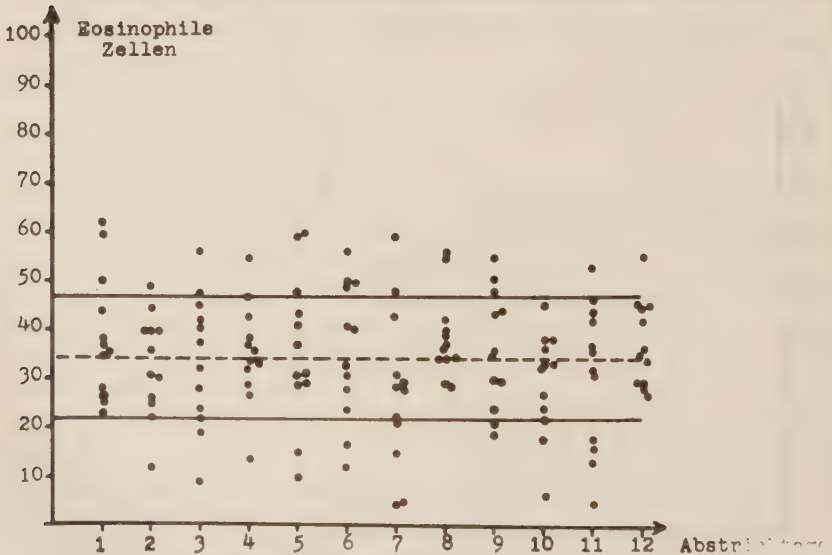


Abb. 4: Ergebnisse der Männergruppe

(——— Streuung, - - - - Arithmetisches Mittel)

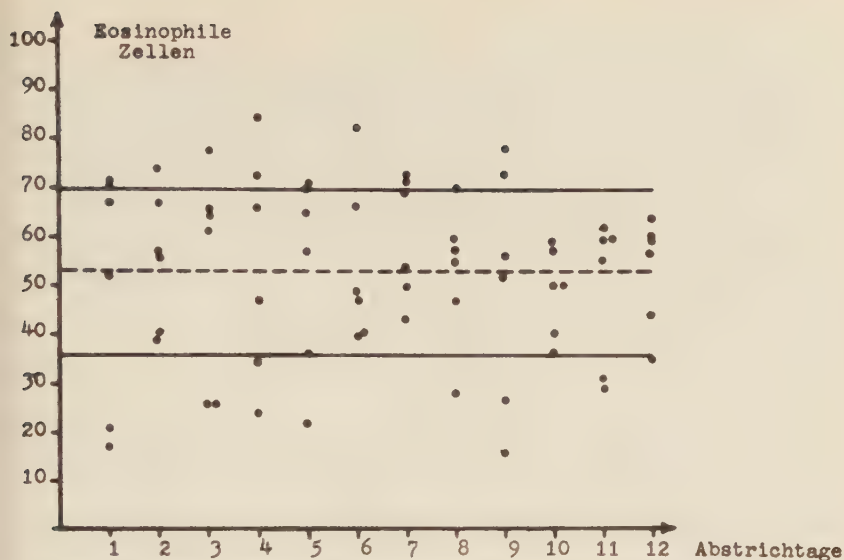


Abb. 5: Ergebnisse der Gruppe der Frauen in der Menopause.
(——— Streuung, - - - - Arithmetisches Mittel)

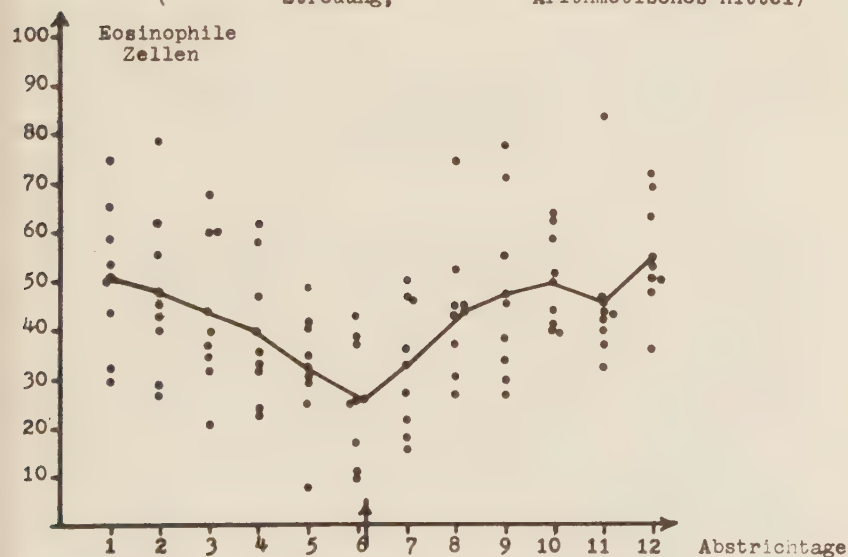


Abb. 6: Ergebnisse der Gruppe der Frauen im Geschlechtsreifen Alter

Über die durchschnittliche Verteilung der drei Hauptzelltypen bei den drei Personengruppen gibt die Tabelle 1 Auskunft. Die Zahlen stellen jeweils den arithmetischen Mittelwert aus allen Einzelergebnissen jeder Gruppe dar. Hierbei zeigt sich, daß der Eosinophilen-Index der drei Gruppen deutliche Unterschiede aufweist: er ist bei den Frauen in der Menopause am höchsten (53,1), gefolgt von dem Wert bei den Frauen mit Cyclus (43,2), und er ist am niedrigsten bei den Männern (34,3). Der Orangeophilen-Index schwankt bei den drei Gruppen um 0,5.

Tabelle 1

Hauptzelltyp	Frauen mit Cyclus	Frauen in der Menopause	Männer
Eosinophil	43,2	53,1	34,3
Cyanophil	56,3	46,6	64,9
Orangeophil	0,5	0,3	0,8

Tab. 1: Zusammensetzung des oral-cytologischen Abstrichbildes bei den drei untersuchten Personengruppen hinsichtlich der Hauptzelltypen.

In den Abbildungen 4 bis 6 sind jeweils alle gefundenen Werte für die eosinophilen Zellen einer Personengruppe eingetragen. Entsprechend der Anzahl der untersuchten Fälle finden sich an jedem Abstrichtag bei den Männern 12, bei den Frauen in der Menopause 6 und bei den Frauen mit Cyclus 8 Werte. Weiterhin sind in den Abbildungen der beiden ersten Gruppen (Abbildung 4 und 5) das arithmetische Mittel (mittlere Gerade) und die Standardabweichung (obere und untere Gerade) eingezeichnet. (Berechnungen im statistischen Teil der Arbeit).

Bei der Abbildung 6 der Gruppe der Frauen mit Cyclus, die gemäß der Abbildung 3 gezeichnet ist, entsprechen die über

einer Präparatnummer angeordneten Abstrichergebnisse jeweils gleichen Cyclustagen. Es fällt hier wieder die charakteristische Anordnung der Werte auf, wie sie der Einzelkurve der Abbildung 3 entspricht. Aus den acht Einzelergebnissen je Abstrichtag wurde nun jeweils ein durchschnittlicher Eosinophilen-Index ermittelt und in die Abbildung 6 eingezeichnet. Die Werte sind in der Tabelle 2 zusammengetragen.

Tabelle 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
51,2	47,7	44,2	39,7	32,5	26,0	33,0	44,3	47,5	50,2	46,4	55,1

Tab. 2: Mittlerer Eosinophilen-Index im Verlauf des Cyclus (Abstrichtage 1-12).

Die resultierende Kurve zeigt als Summenkurve aus acht Einzelkurven den durchschnittlichen Verlauf des Eosinophilen-Index während des Cyclus. Es zeigt sich hierbei eine deutliche Cyclusabhängigkeit, die zusammen mit weiteren Beobachtungen, die im Verlauf der Abstrichserie während eines Cyclus gemacht wurden, zu folgenden Überlegungen führt: Zur Zeit der Menstruation und während der frühen Proliferationsphase zeigt sich ein niedriger Eosinophilen-Index mit entsprechend großer Zahl cyanophiler Zellen. Während dieser Zeit finden sich auch niedrigere Ausscheidungswerte für Oestrogene (während der Menstruation 13 gamma/24 h). In der späten Proliferationsphase mit wachsender Bildung und Wirkung der Oestrogene (Ausscheidungswert 24,3 gamma/24 h) steigt die Zahl der eosinophilen Zellen schnell an, wobei die der cyanophilen entsprechend abnimmt. Zur Zeit des Ovulationsmaximums mit der höchsten Oestrogenausscheidung (58,9 gamma/24 h) ergibt sich der größte Eosinophilen-Index, und die Zahl der Eosinophilen übertrifft jetzt die der Cyanophilen. In der sich nun anschließenden Sekretionsphase macht sich der Einfluß des jetzt vom Corpus luteum

gebildeten Progesteron bemerkbar. Der Eosinophilen-Index sinkt, die Zahl der Cyanophilen vermehrt sich, so daß schließlich mit wachsender Progesteronproduktion die Zahl der Cyanophilen die der Eosinophilen erheblich übersteigt. Der niedrigste Eosinophilen-Index wird vor der Menstruation gefunden. Das Ausstrichbild wird dann beherrscht von cyanophilen Zellen.

Weiterhin kann beobachtet werden, daß in der Proliferationsphase die Zellen im Ausstrich stärker zu Haufenbildung neigen; einzeln oder in kleinen Gruppen liegende Zellen sind seltener, so daß die Präparate schwerer zu beurteilen sind. Das Cytoplasma ist kräftig gefärbt und häufig gefältet, wodurch die Zellen kleiner erscheinen. Die Zahl der Leukocyten ist oft so groß, daß das Bild des sogenannten "unsauberen" Ausstriches entsteht. In der Sekretionsphase sieht man dagegen die Zellen meist einzeln liegen, es finden sich kaum Haufenbildungen, so daß die Abstriche gut zu differenzieren sind. Das Cytoplasma ist schwächer gefärbt, es ist glatt und die Zelle ist flach ausgebreitet, so daß sie insgesamt größer erscheint. Die Zahl der Leukocyten geht mit wachsendem Progesteroneinfluß deutlich zurück. Das Ausstrichbild erscheint insgesamt klar und sauberer.

2. Aussagen über das Kernverhalten

Die Tabelle 3 gibt einen genauen Überblick über die zahlenmäßigen Anteile der einzelnen Kernformen. Dargestellt sind jeweils die aus allen Einzelwerten einer Personengruppe resultierenden Mittelwerte ($\emptyset$). Daneben sind die prozentualen Anteile (%) angegeben, wodurch erst ein Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen möglich ist, da ja die Anteile der Hauptzelltypen unterschiedlich hoch sind.

Die weitaus überwiegende Anzahl sowohl der eosinophilen als auch der cyanophilen Zellen besitzt also einen vesikulären Kern. Die Orangeophilen entfallen bei dieser Betrachtung, da sie ja kernlos sind.

Tabelle 3

	Frauen mit Cyclus		Frauen in der Menopause		Männer	
	♂	%	♂	%	♂	%
<u>Eosinophile:</u>						
Vesikuläre	39,3	91,1	49,2	92,6	31,5	92,0
Praeapynosen	1,0	2,4	0,7	1,3	0,8	2,3
Pyknosen	2,8	6,4	2,9	5,5	1,9	5,5
Übrige Deg.formen	0,1	0,1	0,3	0,6	0,1	0,2
<u>Cyanophile:</u>						
Vesikuläre	54,5	96,8	45,3	97,3	63,1	97,2
Praeapynosen	0,9	1,5	0,5	1,1	0,8	1,3
Pyknosen	0,9	1,7	0,8	1,6	1,0	1,5

Tab. 3: Zusammensetzung des oral-cytologischen Abstrichbildes unter Berücksichtigung der verschiedenen Kernformen.

Für die Praeapynosen und Pyknosen zeigt sich bei den weniger reifen Cyanophilen naturgemäß ein geringerer Prozentsatz als bei den Eosinophilen. Aus der Gruppe der übrigen Kerndegenerationsformen wurden nur die Karyorrhesis und die Karyolysis angetroffen, und zwar auch nur bei den Eosinophilen. Bei den Cyanophilen wurden in keinem Fall andere Kernveränderungen als Praeapynose und Pyknose gefunden. Wegen des sehr seltenen Vorkommens dieser übrigen Degenerationsformen wurde eine rechnerische Unterscheidung zwischen Karyorrhesis und Karyolysis nicht vorgenommen. Ihr Vorkommen im Einzelnen ist den Tabellen 14 bis 39 zu entnehmen.

Vergleicht man nicht die absoluten Werte, die ja jeweils abhängig sind von der absoluten Zahl der Hauptzelltypen, sondern die prozentualen Anteile der einzelnen Kerntypen bei den drei beobachteten Personengruppen, so fällt auf, daß praktisch keine größeren Unterschiede bestehen. Ebenso gibt es keine Altersunterschiede, was ein Vergleich der

Ergebnisse der Frauen in der Menopause mit denen der wesentlich jüngeren Frauen mit Cyclus zeigt. Es können daher folgende in Tabelle 4 zahlenmäßig zusammengefaßten Aussagen gemacht werden über die prozentuale Zusammensetzung der einzelnen Kerntypen im oralen Abstrichbild des Erwachsenen, unabhängig von Alter und Geschlecht:

Tabelle 4

	Eosinophile Zellen	Cyanophile Zellen
	%	%
Vesikuläre	91,9	97,1
Praepyknoten	2,0	1,3
Pyknoten	5,8	1,6
Übrig. Deg.formen	0,2	-

Tab. 4: Prozentuale Anteile der verschiedenen Kernformen bei den eosinophilen und cyanophilen Zellen im Abstrichbild des Erwachsenen.

Der Karyopyknose-Index, der den Prozentsatz der Zellen mit pyknotischem Kern von den Zellen mit allen übrigen Kernformen angibt und sich aus der Zahl der Pyknoten der Eosinophilen und der Cyanophilen zusammensetzt, errechnet sich wie folgt:

Tabelle 5

	Frauen mit Cyclus	Frauen in der Menopause	Männer
Karyopyknose-Index	3,7 %	3,7 %	2,9 %

Tab. 5: Der Karyopyknose-Index bei den drei untersuchten Gruppen.

Als gemeinsamer Wert ergibt sich ein Pyknose-Index von 3,4%.

Verfolgt man den durchschnittlichen Pyknose-Index im Verlauf des Cyclus (Tabelle 6), der entsprechend dem Eosinophilen-Index an den einzelnen Abstrichtagen errechnet wurde (siehe oben), so zeigen sich zwar an den zwei Beobachtungstagen vor der Menstruation und während derselben etwas niedrigere Werte, es finden sich jedoch während aller übrigen Abstrichtage nur geringfügige Schwankungen um den allgemeinen Mittelwert. Im Gegensatz zu dem Eosinophilen-Index ist der Karyopyknose-Index im oralcytologischen Abstrichbild also keinen oder nur geringen cyclischen Schwankungen unterworfen.

Tabelle 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3,5	4,3	4,1	3,8	2,8	2,6	2,5	3,6	4,6	4,4	4,4	4,1

Tab. 6: Mittlerer Karyopyknose-Index (in %) im Verlauf des Cyclus (Abstrichtage 1-12).

3. Cyanophile Cytoplasma-Granula

Über die Häufigkeit des Vorkommens cyanophiler Cytoplasma-Granula gibt die Tabelle 7 Auskunft. Jeweils die linke Zahl bedeutet den Mittelwert ($\emptyset$) der Anzahl der eosinophilen bzw. der cyanophilen Zellen, bei denen Granula gefunden wurden. Die rechte Zahl ist die Umrechnung in Prozent (%). Bei den Orangeophilen wurden Granula in keinem Fall beobachtet.

Tabelle 7

	Frauen mit Cyclus		Frauen in der Menopause		Männer	
	$\emptyset$	%	$\emptyset$	%	$\emptyset$	%
Eosinophile	1,3	2,9	1,4	2,6	1,6	4,6
Cyanophile	2,8	6,4	1,5	3,1	4,0	6,2

Tab. 7: Häufigkeit des Vorkommens der cyanophilen Cytoplasma-Granula.

Es fällt auf, daß unter den Cyanophilen deutlich häufiger Zellen mit Granula angetroffen werden als bei den Eosinophilen. Der sich für die drei Gruppen ergebende allgemeine Mittelwert beträgt für die Cyanophilen 5,2 %, für die Eosinophilen nur 3,3 %, Weiterhin zeigt sich bei den Männern insgesamt ein etwas höherer Prozentsatz. Erhebliche Differenzen lassen sich jedoch bei den drei untersuchten Personengruppen nicht nachweisen.

Nicht uninteressant schließlich ist die Beobachtung, daß die Cytoplasma-Granula bei den jüngeren, cyanophilen Zellen im ganzen auch größer erscheinen als bei den eosinophilen.

4. Beobachtungen über das Vorkommen perinukleärer Höfe

Perinukleäre Höfe wurden unter den insgesamt 66 000 differenzierten Zellen nur bei elf Zellen gefunden, und zwar achtmal bei eosinophilen und dreimal bei cyanophilen Zellen. Wegen dieser äußerst geringen Zahl, die sich dazu noch auf mehrere untersuchte Personen aufteilt, kann über diese Cytoplasmaveränderung hier keine andere Aussage gemacht werden als die, daß unter normalen Verhältnissen im oralcytologischen Abstrichbild des Erwachsenen perinukleäre Höfe bis auf Ausnahmen nicht gefunden werden.

5. Ergebnisse der Abstriche nach lokaler Antibiotikagabe

Die Tabelle 8 enthält die Einzelergebnisse der Abstriche, die bei fünf Patienten nach einmaliger lokaler Antibiotikagabe angefertigt wurden (Fälle Nr. I, V, XVIII, XIX und XXII).

Im Vergleich mit den jeweils vorangegangenen 12 Abstrichen zeigen sich hierbei keinerlei Veränderungen in der Zusammensetzung des oralen Zellabstrichbildes. Es kann weder eine Änderung im Verhältnis der einzelnen Zelltypen zueinander noch in ihrem Kernverhalten festgestellt werden. Auch in dem Vorkommen der cyanophilen Cytoplasma-Granula zeigt sich kein Unterschied. Desgleichen kann kein Einfluß der Antibio-

Tabelle 8

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
<u>Fall Nr. I 21 J. ♀</u>												
13	36	61,5	2,5	32	1	3	-	61,5	-	-	1	1
14	39	59	2	35,5	0,5	2,5	0,5L	57	1	1	1	-
15	48	52	-	43,5	1	3,5	-	49,5	1	1,5	1	1
<u>Fall Nr. V. 39 J. ♀</u>												
13	31,5	66,5	2	29	-	2,5	-	64	1	1,5	1	4
14	37	62	1	33	1	3	-	61	0,5	0,5	1	3
15	30	66	4	27,5	0,5	2	-	61,5	1,5	3	2	-
<u>Fall Nr. XVIII 24 J. ♂</u>												
13	50	49,5	0,5	48,5	0,5	1	-	49,5	-	-	0,5	1,5
14	47	53	-	45	-	2	-	53	-	-	1	3
15	45	55	-	42	1	2	-	54	0,5	0,5	2	3
<u>Fall Nr. XIX 24 J. ♂</u>												
13	29	71	-	27,5	0,5	1	-	71	-	-	4	6
14	55	44	1	50	1	4	-	43	-	1	6	3
15	38,5	60	1,5	35	-	3,5	-	59,5	-	0,5	5	6
<u>Fall Nr. XXII 42 J. ♂</u>												
13	40	60	-	36,5	0,5	2,5	0,5L	59,5	0,5	-	2	1
14	41	58	1	37	1	3	-	57	1	-	1	2
15	54	46	-	53	-	1	-	45	-	1	2	3

Tab. 8: Einzelergebnisse der Abstriche nach lokaler
Antibiotikagabe.

Abkürzungen siehe Seite 70.

tikagabe auf die Anzahl der Leukocyten und Bakterien registriert werden.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß sich ein Einfluß lokaler Antibiotikagaben auf das orale Zellabstrichbild in der vorliegenden Untersuchung nicht nachweisen läßt.

C. Untersuchung der Ergebnisse mit Methoden der Statistik

1. Vorbemerkungen

Diese Untersuchungen wurden durchgeführt, um die gefundenen Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen statistisch zu sichern. Diese Unterschiede liegen in der verschiedenen Zusammensetzung des oralen Abstrichbildes bezüglich der Hauptzelltypen der Eosinophilen und der Cyanophilen, wohingegen der Orangeophilen-Index bei allen Gruppen annähernd konstant ist. Weiterhin werden die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichung (Streuung) ermittelt, die in den Abbildungen 4 und 5 eingetragen sind.

Die Formeln stammen aus den Lehrbüchern von FREUDENBERG (16) und CAVALLI-SFORZA (10), die Werte für P sind den WISSENSCHAFTLICHEN TABELLEN (70) entnommen.

Das arithmetische Mittel:

Das arithmetische Mittel aus n Werten ist dadurch definiert, daß die Summe der n Werte gebildet und diese durch n dividiert wird. Das arithmetische Mittel aus den Werten $x_1, x_2, \dots, x_n$ wird als $\bar{x}_1$ bezeichnet. Die Formel lautet also:

$$\bar{x}_1 = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Die Streuung:

Die Streuung ist ein Maß für die Abweichung der einzelnen Werte vom Mittelwert. Andere Bezeichnungen für Streuung sind "Standardabweichung" und "Mittlere quadratische Abweichung". Sie ist so definiert, daß sie die Quadratwurzel

aus dem Durchschnitt der Quadrate der einzelnen Abweichungen darstellt. Sie wird also so berechnet, daß alle Abweichungen der einzelnen Werte vom Mittelwert der Reihe quadriert und diese Quadrate dann summiert werden, die Summe durch die Anzahl der Werte dividiert und schließlich aus dem Quotienten die Quadratwurzel gezogen wird. Die Streuung wird als β bezeichnet, ihre Formel lautet:

$$\beta = \pm \sqrt{\frac{\sum (\bar{x}_1 - x_1)^2}{n}}$$

Häufig (wie auch in dieser Arbeit) wird bei der Berechnung der Streuung statt durch n durch $n-1$ dividiert, wodurch bei Signifikanzberechnungen die an die Signifikanz gestellten Anforderungen schärfer werden.

Signifikanzberechnung:

Zur Beurteilung, wieweit die Differenz der Mittelwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ zweier getrennter Meßreihen nur "zufällig" oder "signifikant" ist, wird die von STUDENT eingeführte t-Verteilung berechnet. Die Differenz wird dann als signifikant bezeichnet, wenn sie mit einer so großen Wahrscheinlichkeit, daß die Gegenwahrscheinlichkeit außer Betracht bleiben kann, nicht auf dem Zufall der Stichprobe beruht. Die Werte für diese Wahrscheinlichkeit P (Probabilitas) liegen tabelliert vor.

Die Berechnung für t ergibt sich nach folgender Formel:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

Der Wert für s wird nach der Gleichung

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_1 - \bar{x}_1)^2 + \sum (x_2 - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

bestimmt.

$\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ sind die arithmetischen Mittel der beiden Meßreihen, n_1 und n_2 die Anzahl ihrer Werte.

Bei der Bestimmung des Wertes für P in der Tabelle für die Signifikanzschränken der Student-Verteilung müssen noch die "Freiheitsgrade FG" berücksichtigt werden, d.h. die Zahl der Reihenglieder, die frei entstehen können. Für zwei Reihen mit den Gliedern n_1 und n_2 ergibt sich FG als $n_1 + n_2 - 2$.

Der für einen berechneten Wert t gefundene Wert P gibt an, mit wieviel Prozent Wahrscheinlichkeit der Unterschied der Mittelwerte auf Zufall beruht. Durch Übereinkunft hat man festgelegt, daß die Differenz zweier Mittelwerte dann als "signifikant" angesehen werden soll, wenn $P \leq 0,05$ ist, das bedeutet gleich oder weniger als 5 %. Positiv ausgedrückt heißt das, daß mit mehr als 95 % Wahrscheinlichkeit die Differenz gesichert ist. Je kleiner P ist, desto besser ist also der Unterschied statistisch gesichert.

2. Ergebnisse

Die Tabelle 9 enthält für die drei untersuchten Personen-
gruppen die Werte für das Arithmetische Mittel und für die
Streuung des eosinophilen Zellen. Die verschiedenen Mittel-
werte sind oben schon besprochen worden und werden später
noch ausführlich diskutiert. Für die Streuung ergeben sich
bei den Frauen mit Cyclus und bei den Frauen in der Meno-
pause gleiche Ergebnisse, bei der Männergruppe ist sie ent-
sprechend der größeren Anzahl der Einzelwerte niedriger.

Tabelle 9

	Anzahl der Werte n	Arithm.Mittel $\bar{x}$	Streuung δ
Frauen mit Cyclus	96	43,2	$\pm 16,2$
Frauen in der Menopause	72	53,1	$\pm 16,9$
Männer	144	34,3	$\pm 12,6$

Tab. 9: Die Werte für das Arithmetische Mittel und für die
Streuung der eosinophilen Zellen bei den drei un-
tersuchten Personengruppen.

Es wird nun geprüft, ob die Mittelwerte der einzelnen Gruppen signifikant different sind. Dies erfolgt nach der oben genannten Formel für die t-Verteilung. Danach ergeben sich folgende, in Tabelle 10 zusammengestellten Werte für t und für P:

Tabelle 10

geprüften Differenzen	FG	t	2 P
Frauen mit Cyclus / Frauen in der Menopause	166	3,7906	< 0,001
Frauen mit Cyclus / Männer	238	4,7741	< 0,001
Männer / Frauen in der Menopause	214	9,0783	< 0,001

Tab. 10: Die Werte für t und für P beim Vergleich der Arithmetischen Mittel der eosinophilen Zellen der drei untersuchten Personengruppen.

Die Ergebnisse für P zeigen, daß die Mittelwerte der drei Gruppen sicher signifikant verschieden sind.

Weiterhin wird untersucht, ob es in dem Kurvenverlauf während des Cyclus signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der eosinophilen Zellen aller an verschiedenen Beobachtungstagen durchgeführten Abstriche gibt. Zu erwarten an Hand des Kurvenverlaufes ist ein solcher Unterschied zwischen dem kleinsten und dem größten Mittelwert, d.h. zwischen dem Abstrich direkt vor dem Einsetzen der Menstruation und dem Abstrich am Ovulationsmaximum. In der Tabelle 11 finden sich für diese Abstrichpräparate die Werte für das Arithmetische Mittel und für die Streuung; letztere ist für beide Präparate gleich groß.

Tabelle 11

	Anzahl der Werte n	Arithm.Mittel $\bar{x}$	Streuung δ
kleinster Mittelwert	8	26,0	$\pm 12,8$
größter Mittelwert	8	55,1	$\pm 12,2$

Tab. 11: Die Werte für das Arithmetische Mittel und für die Streuung der eosinophilen Zellen aller an zwei Beobachtungstagen im Verlauf des Cyclus durchgeführten Abstriche.

Die Tabelle 12 enthält die Werte für t und für P, und es zeigt sich, daß die geprüften Mittelwerte sicher signifikant verschieden sind.

Tabelle 12

geprüfte Differenz	FG	t	2 P
größter Mittelwert / kleinster Mittelwert	14	4,560	< 0,001

Tab. 12: Die Werte für t und für P beim Vergleich der Arithmetischen Mittel der eosinophilen Zellen aller an zwei Beobachtungstagen im Verlauf des Cyclus durchgeführten Abstriche.

VII. DISKUSSION

1. Einige grundsätzliche Bemerkungen zur Methode

Die Wahl eines geeigneten Abstrichinstrumentes ist für die Erzielung repräsentativer Abstriche von nicht unerheblicher Bedeutung. In der Literatur angegeben sind zahlreiche Instrumente und die Frage ihrer Anwendungsmöglichkeit ist häufig diskutiert.

BOSCHANN (6) bezeichnet den Holzspatel als sehr geeignet; er betont dabei die Eigenschaft dieses Instrumentes, daß an seiner rauhen Oberfläche besonders viele Zellen haften bleiben. Die umfangreichen Untersuchungen auf diesem Gebiet, wie sie von STAATS und GOLDSBY (61) durchgeführt wurden, decken jedoch manche Nachteile dieser Methode auf. Der Holzspatel ist porös, so daß der Speichel schnell absorbiert wird und so die Zellen ihres natürlichen Transportmediums beraubt werden. Weiterhin ist dieser Spatel meist in seiner axialen Richtung gewölbt, so daß er auf der einen Seite konkav und auf der anderen konvex ist. Beim Ausstreichen auf den Objektträger gelangen auf diese Weise niemals Zellen der ganzen Breite des Holzspatels auf das Glas, und es werden so unterschiedliche Ergebnisse erzielt.

Die schlechtesten Ergebnisse erreichten die Autoren jedoch mit Watteträgern. Sie beschrieben sie als zu weich, um die Zellen von der Schleimhautoberfläche abzuheben und zu porös, um sie dann auf das Glas zu übertragen. Somit erscheint nur eine geringe Anzahl von Zellen auf dem Objektträger. Mit einem Metallspatel wurden von STAATS und GOLDSBY die besten Ergebnisse erzielt, denn er ist hart und hat eine glatte Oberfläche und ziemlich dünne Enden.

KING (25) kam dagegen zu ganz anderen Ergebnissen. Mit dem Metallspatel erzielte er schlechte Ausstriche, es ergaben sich Klumpen, so daß eine exakte Auszählung nicht möglich war. Außerdem wurden mit diesem Spatel bei der Untersuchung auf maligne Zellen mehr falsche negative Ergebnisse

gewonnen als mit dem Holzspatel und besonders mit dem Watteträger, mit dem KING die besten Resultate in Form von guten, gleichmäßigen Ausstrichen erzielte.

CAHN (9) und UMIKER (65) versuchten, die Nachteile des Holzspatels dadurch zu überwinden, daß sie ihn mit Wasser anfeuchteten. TOAFF und BROMBERG (63) führten die Abstriche mit einem Teelöffel durch und machten mit einem Abstrich zwei bis drei Ausstriche.

SILVERMAN, BECKS und FARBER (60) trockneten das Gebiet, von dem ein Abstrich gemacht werden sollte, zuerst mit einem Wollschwamm, um die Gefahr einer Verunreinigung durch Zellen anderer Gebiete zu verringern. Dagegen feuchteten ALLING und SECORD (1) trockene Stellen der Mundhöhle, von denen ein Abstrich durchgeführt werden sollte, vorher mit Speichel oder physiologischer Kochsalzlösung an.

Es wurden auch Versuche unternommen, die darauf hinzielten, die Objektträger für den Ausstrich besonders zu präparieren. So geben STAATS und GOLDSBY (64) eine Methode an, bei der sie die Objektträger vor dem Ausstreichen der Zellen mit Eiweiß überzogen. Sie erreichten damit eine größere Anzahl von Zellen auf dem Objektträger. SCHEMAN (52) wandte ein völlig neuartiges Verfahren für solche Fälle an, bei denen er bösartige Veränderungen in der Mundhöhle vermutete, ohne daß sich schon eine klinische Manifestation zeigte. Er forderte den Patienten auf, den Mund mit physiologischer Kochsalzlösung auszuspülen. Das Produkt wurde dann zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit dekantiert und das Sediment auf mehrere Objektträger ausgestrichen. An Hand von acht Patienten wies SCHEMAN nach, daß die so erhaltenen Zellen repräsentativ sind für die ganze Mundhöhle.

Weitere Ausstrichverfahren sind von BÖHME (5) und DUCKE (13) angegeben, die einen runden Glasstab benutzten, den sie über die zu untersuchende Stelle der Mundschleimhaut abrollten. Diese Methode birgt jedoch die Fehlerquelle in sich, daß durch das Abrollen nur oberflächliche Zellen gewonnen werden.

SCHÖLDGEN (52) wandte das ursprünglich von Papanicolaou angegebene Verfahren an, wobei mit einer Saugpipette Vaginalsekret bzw. Mundhöhlenflüssigkeit aspiriert wurde.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde ein Kunststoffspatel benutzt, wie er bisher nur von PANNHORST und TAUSCHWITZ (41) und von GANDERT (17) angewandt worden war. Die Vorteile dieses Spatels sind folgende:

1. er ist leicht zu sterilisieren, 2. es entstehen keinerlei Verletzungen beim Abstrich, 3. der plane Anschliff vermeidet die Nachteile des Holzspatels und ermöglicht gleichmäßige Ausstriche, 4. durch die Art des Materials und durch die Möglichkeit des sofortigen Ausstriches wird ein Austrocknen des Zellmaterials vermieden.

Ebenso bedeutsam wie die Frage des Abstrichinstrumentes ist eine genaue Einhaltung der Abstrichzeit. Die eigenen Untersuchungen wurden immer vor dem Frühstück und vor dem Zähneputzen durchgeführt. Erstaunlicherweise wurde auf diese Maßnahme in der Literatur bisher nur sehr selten Rücksicht genommen. Allein TOAFF und BROMBERG (63) und GANDERT (17) hielten sich daran. Dies ist um so erstaunlicher, als schon 1954 GUIARD (19) Untersuchungen über die Schwankungen des Eosinophilen-Index in Abhängigkeit von Tageszeit und Nahrungsaufnahme angestellt hatte. Während der Index in der Nacht konstant bleibt, ist er am Tage sinusartigen Schwankungen unterworfen, die der Nahrungsaufnahme folgen. 3 bis 4 Stunden nach einer Nahrungsaufnahme steigt der Nüchtern-Eosinophilen-Index erheblich an und kann das Doppelte des Ausgangswertes betragen. Bei der Untersuchung der einzelnen Nahrungsbestandteile zeigte sich, daß den deutlichsten Einfluß dabei die Kohlenhydrate haben. So konnte im Hypoglykämieversuch ein Abfall des Eosinophilen-Index beobachtet werden.

Das Ausschalten des Zähneputzens ist wichtig, um eine mechanische und durch die Zahncreme chemische Beeinflussung der Zusammensetzung des Zellbildes zu vermeiden.

2. Die Hormonbeeinflussung des Mundhöhlenepithels

Die Auswertung der eigenen Ergebnisse läßt eine Beeinflussung des Mundhöhlenepithels durch Sexualhormone erkennen. Insbesondere spiegeln sich die während des Menstruationscyclus gebildeten weiblichen Sexualhormone in der Zusammensetzung des Zellabstrichbildes wider. Oestrogene bewirken eine verstärkte Zellreifung, so daß sich mit wachsender Oestrogenproduktion im Verlauf der ersten Cyclushälfte ein Anstieg des Eosinophilen-Index ergibt. Nach der Ovulation, mit der Ausbildung des Corpus luteum, werden im weiblichen Organismus zunehmende Mengen von Progesteron gebildet. Gestagene bewirken eine Zellreifung nur bis zum Stadium der Intermediärzellen, die meist cyanophil gefärbt sind. Durch die steigende Progesteronproduktion resultiert nun eine Änderung im Zellabstrichbild: der Eosinophilen-Index geht zurück, es kommt zu einem Überwiegen der wenigen reifen cyanophilen Zellen. Daraufhingewiesen werden muß an dieser Stelle, daß die Oestrogenproduktion während der Sekretionsphase nicht etwa sistiert, sondern auch hier hohe Werte für die Oestrogenausscheidung gemessen werden; sie liegt zwar erheblich niedriger als in der Zeit der größten Oestrogenwirksamkeit - also am Ovulationsmaximum - ist aber deutlich höher als während der Menstruation und der frühen Proliferationsphase. Daraus ergibt sich, daß für die Zusammensetzung des Zellbildes nicht nur jeweils eine Hormonart, sondern das Zusammenspiel aller Sexualhormone verantwortlich zu machen ist, und zwar wohl nicht nur der Oestrogene und der Gestagene, sondern es ist auch ein Einfluß der androgenen Hormone nicht abzustreiten.

Deutlich wird dies besonders, wenn man versucht, den unterschiedlichen Eosinophilen-Index der drei untersuchten Gruppen zu erklären. Bei den Männern wurde ein durchschnittlicher Index von 34,3 ermittelt, somit der niedrigste der drei Gruppen. Dieser Wert entspricht dem während der Sekretionsphase bei der geschlechtsreifen Frau. Nach BOSCHANN (6) bewirken Androgene in der gleichen Weise wie Gestagene einen Aufbau des Vaginalepithels bis zur Intermediärschicht.

Wird diese Voraussetzung auf die orale Cytologie übertragen, so erklärt sich der durch den hohen Androgenspiegel und niedrigen Oestrogenspiegel beim Mann bewirkte große Anteil der cyanophilen Zellen, die ja überwiegend der Intermediärschicht entstammen. Somit ergibt sich also ein niedriger Eosinophilen-Index.

Bei der Frau in der Menopause liegt der Oestrogenspiegel zwar erheblich niedriger als bei der geschlechtsreifen Frau, deutlich höher jedoch als beim Mann. In der Menopause ist die Progesteronproduktion der Ovarien erloschen, und die auch bei der Frau physiologische Androgenproduktion ist erheblich vermindert. Folglich ergibt sich in der Menopause keine gestagene und eine nur geringe androgene Wirkung, so daß der Eosinophilen-Index sehr hoch liegt (53,1).

Komplizierter sind diese Verhältnisse bei der geschlechtsreifen Frau, wie sie eingangs schon dargestellt wurden. Trotz der großen Oestrogenmengen, die in der Follikelphase des Cyclus einen hohen Eosinophilen-Index bewirken, ergibt sich ein durchschnittlicher Wert von nur 43,2, der also niedriger ist als in der Menopause. Dies ist bedingt durch die Menge des in der zweiten Hälfte des Cyclus gebildeten Progesterons, das dann einen erheblichen Abfall des Eosinophilen-Index bewirkt.

Vergleicht man die während des Cyclus beobachteten Veränderungen in der Zusammensetzung des oralen Zellabstrichbildes hinsichtlich der Hauptzelltypen mit den Ergebnissen der vaginalen Cytologie, so zeigt sich hierbei eine völlige Übereinstimmung. Auch bei der vaginalen Cytologie findet man während der Menstruation und in der frühen Follikelphase vorwiegend cyanophile und wenig eosinophile, in der mittleren Follikelphase eosinophile und cyanophile Zellen etwa zu gleichen Teilen, in der späten Follikelphase vorwiegend eosinophile und in der Lutealphase dann überwiegend cyanophile Zellen (BOSCHANN 6).

Entgegen dieser völligen Übereinstimmung der oralen Cytologie mit der vaginalen ergeben sich hinsichtlich des Karyopyknose-Index keine Parallelitäten. Im vaginalen Ab-

strich erkennt man unter Oestrogeneinfluß einen Anstieg des Pyknose-Index, wohingegen in der vorliegenden Arbeit ein während des gesamten Cyclus gleichbleibender Index ermittelt wurde, der sich auch von den Ergebnissen der beiden anderen Gruppen nicht unterscheidet. GANDERT (17) hat schon daraufhingewiesen, daß der Begriff des Pyknose-Index wohl nicht ohne weiteres von der vaginalen auf die orale Cytologie übertragbar ist. Sie konnte jedoch nicht näher darauf eingehen, da sie nur Kinder in der Vorpubertät untersucht hat.

Im Abstrichpräparat aus der Vagina liegen die Zellen während der Follikelphase einzeln ausgebreitet mit einem ungefälteten Cytoplasma, der Leukocytengehalt ist gering. In der Lutealphase kommt es dann zu einer charakteristischen Gruppenbildung mit zum Teil übereinanderliegenden Zellen. Das Cytoplasma ist dann häufig gefältet. Für den Bereich der oralen Cytologie konnten in der vorliegenden Arbeit in dieser Beziehung ganz andere Beobachtungen gemacht werden. Es wurde immer wieder festgestellt, daß gerade in der Follikelphase die Zellen im Ausstrich mehr zur Haufenbildung neigen, nur selten liegen sie einzeln oder in kleinen Gruppen. Das Cytoplasma ist meist gefältet, so daß die Zellen kleiner erscheinen. Zahllose Leukocyten ergeben das Bild des "unsauberen" Ausstriches, so daß die Präparate schwer ausdifferenzierbar werden. In der Lutealphase zeigt sich dann das Bild eines "sauberen" Ausstriches mit wenigen Leukocyten, einzeln oder in kleinen Gruppen liegenden Zellen mit glattem Cytoplasma.

Insgesamt also zeigt der Abstrich aus der Mundhöhle hinsichtlich Zellagerung und Leukocytenbeimengung ganz andere Verhältnisse als der Abstrich aus der Vagina.

3. Vergleich der während des Cyclus beobachteten Veränderungen im oralen Abstrichbild mit den Ergebnissen anderer Autoren

Die Frage einer möglichen Hormonbeeinflussung des Epithels der Mundhöhle ist in der Literatur wiederholt aufgetaucht

und mit recht widersprüchlichen Ergebnissen diskutiert worden.

Daß Sexualhormone durchaus nicht nur einen Einfluß auf die eigentlichen Sexualorgane haben, berichtete schon 1937 ZISKIN (73), als er auf Grund einer einmaligen Biopsie bei drei Patientinnen schloß, daß beim Menschen Oestradiol Wachstum und Verhornung der Gingiva stimulieren kann.

1939 haben NATHASON und WEISBERGER (34) in einer Arbeit über die Gabe von Oestron und Oestradiol bei Leukoplakie der Mundhöhle die Veränderungen vor und nach der Therapie genau beschrieben, ohne jedoch mikroskopische Untersuchungen anzustellen.

Ähnliche Untersuchungen wurden 1943 von RICHMAN und ARBABANEL (49) durchgeführt, die die Wirkungen verschiedener Steroidhormone auf atrophische Veränderungen der Mundschleimhaut studierten. Es wurde dabei eine normale Wachstumsantwort bei der oralen Schleimhaut nach Oestrogengaben registriert und daraus gefolgert, daß die Mundhöhlenschleimhaut der Frau normalerweise unter dem topischen Einfluß von Oestrogenen steht.

Spätere Untersuchungen ZISKIN'S zusammen mit KAMEN und KITTAY (74 und 75) ergaben Unterschiede im Grade der Verhornung des Epithels während des Menstruationscyclus, und es zeigten sich gewisse Parallelitäten im Verhornungsprozeß zwischen Mundschleimhaut und Vaginalschleimhaut. 1948 bestätigte ZISKIN zusammen mit MOULTON (76) noch einmal seine eigenen Ergebnisse, nämlich daß Oestrogene den Grad der Verhornung der Epithelzellen ansteigen lassen. Es wurde jedoch betont, daß sich geringe hormonale Störungen im Vaginalabstrich leichter erkennen lassen als im Abstrich aus der Mundhöhle. Letzterer könne daher trotz seiner technischen Vorteile den Vaginalabstrich zur Bestimmung von Hormoneinflüssen nicht ersetzen.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Untersuchungen von RUSSEL (50), der 1947 eine Veränderung des Zellbildes der Mundschleimhaut und der Vaginalschleimhaut auf hormonalen Reiz hin feststellen konnte. Ebenso zeigten die Un-

tersuchungen von ANDERMATT (2), daß die Schwankungen im Verhornungsgrad mit sexualhormonellen Vorgängen in einem Zusammenhang zu stehen scheinen.

IUSEM (24) führte Abstriche von drei gesunden Frauen mit normalem Cyclus von verschiedenen Stellen der Mundhöhle durch und färbte sie nach der Methode von Papanicolaou. Dadurch und wegen der gleichartigen Aufgliederung der Ergebnisse sind diese Untersuchungen mit den hier vorliegenden vergleichbar. In der Follikelphase fand die Autorin zu Beginn weniger "blaue Zellen" als "rote", später dann nahmen die blauen Zellen an Zahl zu und neigten zu verklumpen. In der folgenden, sekretorischen Phase zeigte sich eine Zunahme der roten Zellen, und diese waren ebenso wie die blauen stark gefältet. Regressive Veränderungen zeigten sich an beiden Zellarten im fortgeschrittenen Stadium des Cyclus. In einer dritten, menstruellen Periode, wurde ein Anstieg der roten und ein Fehlen der blauen Zellen beschrieben. Werden diese Ergebnisse mit den eigenen verglichen, so werden die deutlichen Unterschiede offensichtlich. Bei der geringen Anzahl der untersuchten Frauen erscheint jedoch die Aussagekraft der Ergebnisse von IUSEM geringer zu sein.

Entsprechend den Angaben von TOAFF und BROMBERG (63), die nur Frauen in der Menopause untersuchten, kann eine verstärkte Verhornung der Mundschleimhaut in der Menopause auftreten, wenn keine nachweisbare oestrogene Wirkung vorhanden ist. Diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen bei den Frauen in der Menopause, bei denen ein besonders hoher Eosinophilen-Index nachgewiesen wurde.

Jeglichen Einfluß auf das orale Abstrichbild durch den weiblichen Cyclus lehnte MONTGOMERY (32) 1951 ab. Er fand weder eine Abhängigkeit vom Alter noch vom Geschlecht. Dazu muß allerdings kritisch bemerkt werden, daß MONTGOMERY insgesamt nur zwei Frauen untersuchte und Abstriche nur in wöchentlichen Abständen durchführte, so daß die Aussagekraft dieser Untersuchungen mit Vorsicht bewertet werden muß.

Einen interessanten Beitrag zu dem Problem lieferten SCHREUS und OBERSTE-LEHN (55), indem sie in der Hornschicht männliche und weibliche Sexualhormone nachwiesen, die mit den Schuppen der Haut ausgeschieden werden. Durch diese Entdeckung angeregt, fand SCHREUS (56) bei weiteren Forschungen Übereinstimmungen von Mundhöhlenabstrichen mit den Ergebnissen von Untersuchungen, die er am stratum spinosum der Haut des Oberschenkels anstellte. Er folgerte daraus, daß alle Körperzellen den gleichen gesetzmäßigen Veränderungen in Abhängigkeit vom Cyclus unterliegen. In einer Arbeit von SCHREUS zusammen mit DÖRNER und SCHÖLDGEN (57) und in der Arbeit von SCHÖLDGEN (53) wurden für die Bestimmung der Hormonwirkung von der vaginalen Cytologie übernommenen Kriterien festgesetzt. Leider lassen, wie schon alle oben angeführten Arbeiten, auch diese jegliche zahlenmäßige Auswertung der Veränderungen während des Cyclus vermissen. Als einen weiteren Beitrag zur allgemeinen Wirkung der Sexualhormone auf den Körper beschrieb SCHÖLDGEN (54) veränderte Kernstrukturen der Epithelzellen der Mundschleimhaut bei Hauterkrankungen, die durch hormonelle Dysregulationen bedingt sind.

Interessant ist, daß DUCKE (13) im oralen Zellbild von Kreissenden und Wöchnerinnen ebenfalls einen Einfluß einer Sexualhormonwirkung auf die Mundschleimhaut fand, was bei den hohen Hormonmengen, die während der Schwangerschaft gebildet werden, auch durchaus zu erwarten ist.

BÖHME (5) benutzte in ihrer Arbeit die Gram-Färbung. Hiermit wurden Aussagen gemacht über den Grad der Verhornung der Mundschleimhautepithelien. Auf Grund der Untersuchung von Frauen während des Cyclus kam die Autorin zu dem Ergebnis, daß während der Menstruation und während des Übergangsstadiums von der Proliferationsphase zur Sekretionsphase eine deutliche Zunahme der unverhornten Zellen zu beobachten ist, womit die Ergebnisse von ZISKIN/MOULTON und ANDERMATT bestätigt wurden.

Einen Einfluß von Sexualhormonen, insbesondere des Follikelhormones, auf das Epithel der Mundschleimhaut lehnt WESTPHAL

(69) ab. Zur Begründung wird das Fehlen irgendwelcher Unterschiede der Zellen zwischen beiden Geschlechtern angeführt. Auch bei schwangeren Frauen fand der Autor keine charakteristischen Veränderungen. Daß WESTPHAL eine Cyclusabhängigkeit auf diese Weise nicht nachweisen konnte, ist allerdings nicht verwunderlich; denn es ist ja inzwischen hinlänglich bekannt, daß sich die Veränderungen während des Cyclus in der zahlenmäßig unterschiedlichen Zusammensetzung an sich gleicher Zellelemente ausdrücken.

Bemerkenswerterweise stellte auch GUIARD (19) keine Schwankungen des Eosinophilen-Index im Verlauf des Menstruations-cyclus fest und negierte einen Einfluß der Sexualhormone auf das Mundhöhlenepithel. Er ermittelte bei Frauen mit normalen Menstruationen einen Index zwischen 40 und 50 %, der genau den gleichen Werten beim Mann entsprach. Auch nach großen Oestrogengaben konnte GUIARD keinen Anstieg des Index registrieren. Hierzu steht allerdings im Widerspruch die in der gleichen Arbeit beschriebene Beobachtung, daß in der Menopause ein höherer Eosinophilen-Index von 70 bis 80 % gefunden wird. Wie anders als durch einen Einfluß der Geschlechtshormone soll sich dieser Unterschied im oralen Abstrichbild erklären?

Sehr gut vergleichbar mit den eigenen Ergebnissen sind die Darstellungen von BRANDENBURG und GRULMS (7). Diese Autoren beschrieben den gleichen langwelligen, cyclusabhängigen Kurvenverlauf bei geschlechtsreifen Frauen und die gleichen sprunghaften Veränderungen des Eosinophilen-Index bei Männern und bei Frauen in der Menopause, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit zum Ausdruck kommen. Während bei den beiden letzten Gruppen sich über einen längeren Zeitraum willkürlich wechselnde Werte ergaben, stieg bei den geschlechtsreifen Frauen in der postmenstruellen Phase der Prozentsatz der eosinophilen Zellen meist steil an, um schließlich zwischen dem 10. und 12. Cyclustag bei 75 bis 85 zu liegen. Entsprechend war natürlich die Abnahme der Zahl der cyanophilen Zellen. Nach der Ovulation wurde eine Umkehr des Verhältnisses beschrieben, die cyanophilen Zellen nahmen erheblich an Zahl zu und erreichten schließlich

prämenstruell Werte von 80 bis 85 % aller Zellen. Insgesamt liegen diese Werte zwar deutlich höher als die der vorliegenden Arbeit, übereinstimmend mit den eigenen Beobachtungen ist jedoch die Art des Kurvenverlaufes bei den drei untersuchten Personengruppen.

Einen wichtigen Beitrag zu dem Problem der Hormonbeeinflussung lieferte KLEIN (26), indem er bei Männern nach Zufuhr von Sexualhormonen Veränderungen im Abstrichbild von der Mundschleimhaut nachweisen konnte. So fand er nach der Applikation von hochdosierten Oestrogenpräparaten eine deutliche Vermehrung der eosinophilen Oberflächenzellen. Nach wiederholter Injektion von männlichen Depot-Hormonen verschwanden dagegen diese Zeichen der Oestrogenwirkung und wichen einem Bild, in dem cyanophile Intermediärzellen überwogen. Durch diese Beobachtungen wird der oben beschriebene niedrige Eosinophilen-Index der eigenen Untersuchungen bei Männern bestätigt, der ja durch die Wirkung der Androgene erklärt wird. Irgendwelche rhythmische Vorgänge im Sinne eines echten Cyclus bei Männern konnten auch von KLEIN nicht aufgedeckt werden.

PANNHORST und TAUSCHWITZ (41) konnten 1961 für den Bereich der oralen Cytologie keine alters- oder geschlechtsbedingten Unterschiede und insbesondere auch keine Cyclusabhängigkeiten nachweisen. Ihr Material jedoch war gering und ihre Fragestellung nicht speziell auf dieses Problem ausgerichtet.

Erstaunlich ist, daß ENGELSCHALK (15) unabhängig von der Hormonlage fast ausschließlich Intermediärzellen im Abstrichbild beschreibt, Hieraus kann man einen ungewöhnlich niedrigen Eosinophilen-Index ableiten, nicht ohne jedoch den Hinweis zu versäumen, daß ENGELSCHALK keinerlei Angaben über Versuchsanordnung oder nähere Darstellungen von Ergebnissen macht, wodurch ein Vergleich mit den eigenen Ergebnissen unmöglich wird.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die überwiegende Mehrzahl der genannten Autoren sich für eine hormonelle Beeinflussung des Epithels der Mundschleimhaut ausspricht.

Die eigenen Untersuchungen bestätigen dies, insbesondere die Ergebnisse von BRANDENBURG und GRULMS wie auch die von KLEIN. Eine numerische Auswertung des oralen Zellabstrichbildes während des Cyclus lag in der Literatur bisher jedoch nicht vor, eine Lücke in der Beweisführung, die durch die vorliegenden Untersuchungen geschlossen wird.

4. Vergleich des bei den drei untersuchten Personengruppen ermittelten Eosinophilen-Index mit den Ergebnissen anderer Untersucher

Ein derartiger Vergleich ist nur möglich mit solchen Autoren, die sich ebenfalls der Papanicolaou-Färbung bedienten. Die übrigen Färbemethoden ergeben völlig andere Klassifizierungen der Epithelzellen sowohl hinsichtlich des Cytoplasmas als auch bezüglich der Kerne. Es sind dies vor allem die Shorr-Färbung und besonders die Gram-Färbung, die vielfach verwandt wurden. Annähernd vergleichbare Werte liegen daher nur vor von MILLER/SOBERMAN/STAHL (31), GUIARD (19), BRANDENBURG/GRULMS (7), GANDERT (17) und von MONTGOMERY (32).

MILLER (31) et al. ermittelten nach nur einmaligen Abstrichen von 50 männlichen Studenten im Bereich der Wangenschleimhaut für die von ihnen als "rot" bezeichneten Zellen eine Häufigkeit von 73 %. Da "gelbe" Zellen in dieser Mundhöhlenregion nicht gefunden wurden, ergibt sich für die "blauen" Zellen ein Wert von 27 %. Das Ergebnis für die roten Zellen liegt erheblich über dem Eosinophilen-Index der eigenen Untersuchungen der Männergruppe (34,3). Hierzu muß bemerkt werden, daß die genannten Autoren eine andere Abstrichtechnik anwandten (Holzspatel), und vor allem, daß die Abstriche im Verlauf des Vormittags durchgeführt worden waren. GUIARD (19) hatte einen erheblichen Anstieg des Nüchtern-Eosinophilen-Index 3 bis 4 Stunden nach Nahrungsaufnahme nachgewiesen, so daß der hohe Wert von MILLER et al. damit erklärt werden könnte.

MONTGOMERY (32) ermittelte nach einmaligen Abstrichen von 75 Personen aller Altersgruppen im Durchschnitt 43,8 % rote Zellen; erfand keine Beziehung zu Alter und Geschlecht, worauf oben schon kritisch eingegangen worden ist.

GUIARD (19) berichtet von einem Nüchtern-Eosinophilen-Index, der zwischen 40 und 50 % liegt, ohne Angaben über Versuchsbedingungen und -umfang zu machen. Dieser Nüchternwert steigt in der Menopause auf 70 bis 90 %. Auch zu diesen Angaben ist oben schon Stellung genommen worden.

Die Ergebnisse von BRANDENBURG und GRULMS (7) sind bereits diskutiert worden. Für die Gruppe der Männer und für die der Frauen in der Menopause werden keinerlei Zahlenangaben gemacht, sondern nur die kurvenmäßige Verlaufsform des Eosinophilen-Index beschrieben. Dieser Index liegt bei den Frauen mit Cyclus deutlich höher als der bei den eigenen Untersuchungen gefundene, ohne daß sich hierfür eine Erklärung anbietet. Bemerkt werden muß allerdings, daß die Arbeit keinerlei Angaben über Abstrichmethode und Abstrichzeit enthält.

Wirkliche Vergleichsmöglichkeiten bietet aber die Arbeit von GANDERT (17), die unter gleichen Bedingungen eine ähnliche Untersuchungsreihe bei Kindern vor der Pubertät durchgeführt hat. GANDERT fand einen allgemeinen mittleren Eosinophilen-Index von 74,5 %. Dieser Wert und die im folgenden zu besprechenden Ergebnisse zeigen, daß im Kindesalter offensichtlich im oralen Zellbild noch völlig andere Verhältnisse herrschen als beim Erwachsenen. Da alle untersuchten Kinder noch nicht in die Pubertät mit ihren hormonellen Einflüssen und Umstellungen des Körpers eingetreten waren, fand GANDERT keine Unterschiede im oralen Zellbild zwischen den beiden Geschlechtern. Unter der Wirkung der Geschlechtshormone ändert sich dann nach der Pubertät offensichtlich das Abstrichbild; es zeigt sich eine andere Zusammensetzung als bei Kindern und es treten signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen auf. Hinzu kommt die cyclische Beeinflussung bei der Frau im geschlechtsreifen Alter. In der Zeit der Menopause voll-

zieht sich bei der Frau schließlich erneut eine Änderung der Verhältnisse im oralen Zellabstrichbild.

5. Vergleich des Orangeophilen-Index

Untersuchungen, die die orangeophilen Zellen betreffen, sind bisher kaum durchgeführt worden. Für den Bereich der Wangenschleimhaut fanden MILLER et al. (31) keine derartigen Zelltypen, die von den Verfassern als "gelbe" Zellen bezeichnet werden. MONTGOMERY (32) gibt die Zahl der "gelben" Zellen im Wangenbereich mit 4,7 % an, ein Wert, der verglichen mit den eigenen Ergebnissen ungewöhnlich hoch erscheint.

In der Arbeit von GANDERT (17) findet sich für Jungen und Mädchen ein gemeinsamer Wert von durchschnittlich 3 %. Diese Zahl liegt deutlich höher als die der eigenen Untersuchungen (0,5 %) und bestätigt die oben beschriebenen Unterschiede zwischen dem Abstrichbild des Kindes und des Erwachsenen.

6. Kernverhalten

Genaue Aussagen über das Vorkommen der verschiedenen Kernformen im oralen Abstrichbild sind bisher nur von GANDERT (17) gemacht worden, allerdings nur für das Kindesalter.

ENGELSCHALK (15) fand echte Pyknosen nur ganz selten im Mundhöhlenabstrich. Es fehlen von ihm jedoch nähere Angaben hierzu.

PANNHORST (39) beschreibt ein vermehrtes Auftreten von Karyolysis und Karyorrhesis bei Achylie. Diese Tatsache bestätigt das seltene Vorkommen dieser beiden Kernformen im normalen Ausstrichpräparat.

Die Ergebnisse von GANDERT (17) zeigen, daß auch bezüglich des Kernverhaltens beim Kinde noch andere Verhältnisse herrschen als beim Erwachsenen. Eine Übersicht über die Ergebnisse von Gandert im Vergleich mit den eigenen ergibt die Tabelle 13.

Tabelle 13

Kerntyp	<u>Eosinophile Zellen in %</u>		<u>Cyanophile Zellen in %</u>	
	b.Kindern (GANDERT)	b.Erwachsenen (eigene Ergebnisse)	b.Kindern (GANDERT)	b.Erwachsenen (eigene Ergebnisse)
Vesikuläre	73,5	91,9	95,5	97,1
Praepyknoten	20,0	2,0	4,5	1,3
Pyknoten	2,0	5,8	-	1,6
Übrg. Deg. formen	4,5	0,2	0,5	-

Tab. 13: Prozentuale Anteile der verschiedenen Kernformen bei den eosinophilen und cyanophilen Zellen im oral-cytologischen Abstrichbild des Kindes und des Erwachsenen.

Auffallend ist vor allem die hohe Zahl der Praepyknoten im Kindesalter, besonders bei den eosinophilen Zellen, aber auch bei den cyanophilen. Ebenso trifft man beim Kind häufiger als beim Erwachsenen die Formen der Karyolysis und der Karyorrhexis an. Bei den Cyanophilen konnte GANDERT keine Pyknoten beobachten, erstaunlicherweise aber Kerne der übrigen Degenerationsformen.

Hinsichtlich des Pyknose-Index ist schon oben einiges gesagt worden. Wegen des Fehlens von pyknotischen Kernen bei den Cyanophilen entspricht bei Kindern der Pyknose-Index der Zahl der Pyknoten bei den Eosinophilen und liegt mit 1,65 % deutlich unter dem Wert beim Erwachsenen (3,4 %). Diese geringe Anzahl von Pyknoten bei Kindern steht im Gegensatz zu der Behauptung von GUIARD (19), der im Kindesalter "zahlreiche" Pyknoten fand.

7. Cyanophile Cytoplasma-Granula

Die funktionelle Bedeutung dieser Cytoplasma-Strukturen ist bislang durchaus unklar. Obgleich sie schon von früheren Autoren erwähnt worden sind (BÖHME 5, ZISKIN u. MOULTON

76, IUSEM 24, ANDERMATT 2, MONTGOMERY 32 und GUIARD 19), findet sich eine genauere Beschreibung erst bei PETERS u. RIJSINGHANI (45). Diese Autoren fanden bei 0 bis 10 % der Epithelzellen der Mundschleimhaut cyanophile Cytoplasma-granula. Interessant ist die Beobachtung, daß nach Einwirkung ionisierender Strahlen die Größe der Granula zunimmt und ihre Zahl stark ansteigt, so daß dann 70 bis 90 % aller Zellen Granula enthalten können.

Vergleichbare Differentialzählungen bei Kindern liegen von GANDERT (17) vor. Danach enthalten 52 % aller cyanophilen und 32 % aller eosinophilen Zellen cyanophile Cytoplasmagranula. Dies bedeutet eine zehnmal größere Häufigkeit gegenüber den eigenen bei Erwachsenen gefundenen Werten (5,2 und 3,3 %). Sicher ist die Überlegung richtig, daß das Auftreten dieser Zellstrukturen auf eine besondere Zellaktivität hindeutet, was schon aus der Tatsache geschlossen werden kann, daß bei orangeophilen Zellen derartige Cytoplasma-Strukturen nicht gefunden werden und daß sie vermehrt bei den jüngeren, cyanophilen Zellen anzutreffen sind. Hierfür spricht auch die eigene Beobachtung, daß die Granula bei letzterem Zelltyp größer sind als bei den Eosinophilen. Ob allerdings das soviel häufigere Auftreten bei Kindern mit einer größeren Vitalität der Zellen im Kindesalter erklärt werden kann, ist jedoch sehr zweifelhaft. Eher drängt sich auch hierfür der Gedanke einer hormonellen Beeinflussung auf. Es muß einschränkend jedoch darauf hingewiesen werden, daß sich bei den vorliegenden Untersuchungen keinerlei Geschlechts- oder Cyclusabhängigkeit ergeben hat.

Insgesamt steht also eine endgültige Aufklärung des Problems der cyanophilen Cytoplasma-Granula noch aus.

8. Perinukleäre Hofbildung

Die eigenen Beobachtungen über das Fehlen perinukleärer Höfe im normalen oral-cytologischen Ausstrichbild werden indirekt bestätigt durch die Aussagen anderer Autoren, die

derartige Cytoplasmaveränderungen bei pathologischen Verhältnissen vorfanden.

PANNHORST (39) bezeichnet die perinukleäre Hofbildung als charakteristische Abweichung vom Normalbild bei Mangelzuständen, wie sie bei gastrohepatoentralen Störungen entstehen. Gleiches ist auch von TOAFF u. BROMBERG (63) beobachtet worden. Aber auch bei anderen, vor allem lokalen Störungen, treten Cytoplasma-Aufhellungen um den Zellkern auf. Bei Infektionen im Bereich der Mundhöhle (GANDERT 17) und bei Leukoplakien (WEATHERS u. GRIFFIN 66) sind Höfe in zahlreicher Form anzutreffen. Weiterhin sind sie ein Kennzeichen bestrahlter Epithelzellen (PETERS 46). ZINSER (72) rechnet die Hofbildung zur Dyskaryosis als ein Zeichen für ein Oberflächencarcinom.

Es sind also verschiedene pathogenetische Faktoren ursächlich verantwortlich für das Auftreten der perinukleären Hofbildung der Schleimhautepithelzelle. Hierin liegt ein Hinweis auf die begrenzte Reaktionsmöglichkeit der Zelle auf eine Vielzahl verschiedener äußerer Reize.

Die Annahme von SCHREUS (56), daß die Hofbildung, die er auch als "altération cavitaire" bezeichnet, dadurch zustande kommt, daß die Zellkerne durch den Präparationsvorgang geschrumpft sind, ist wohl hinreichend dadurch widerlegt, daß die Höfe auch im Nativpräparat zu beobachten sind.

9. Diskussionsbemerkungen zum Abstrichbild nach lokaler Antibiotikagabe

PANNHORST (40) beobachtete Zungenveränderungen im Sinne einer "Mangelzunge" nach Antibiotikazufuhr. Daneben zeigten sich Perlèches in den Mundwinkeln. Als Ursache für diese Veränderungen nahm PANNHORST das gleichzeitige temporäre Auftreten einer Anacidität an bei Patienten, die vor der Antibiotikagabe noch normale Säureverhältnisse aufgewiesen hatten.

Um diesem Problem näher zu kommen, interessierte nun zuerst die Frage, wie weit eine lokale Anwendung von Antibiotika in der Mundhöhle eine Auswirkung auf das oral-cytologische Abstrichbild zeigt. Die eigenen Versuche hierzu wurden mit dem Ziel unternommen, auf dem Wege über eine Reduzierung der Bakterienflora in der Mundhöhle eine Änderung im Abstrichbild zu erzielen.

Die weitaus überwiegende Anzahl der Bakterien der Mundhöhle unter physiologischen Verhältnissen sind vergrünende Streptokokken (HOFFMAN u. FRANK 23). Diese sind willkürlich auf der Zelloberfläche verteilt und meist gut voneinander getrennt. Desgleichen finden sich Bakterien innerhalb der Zelle und zwar sowohl peripher als auch perinukleär. Die Bakterien betreten offensichtlich die Zelle an peripheren Stellen, die die Enden von engen, elastischen Schläuchen sind.

Innerhalb der Mundhöhle variiert die Anzahl der gefundenen Bakterien; im Gegensatz zum vorderen vestibulum oris und zum Gingivarand enthalten die Zellen der Wangenschleimhaut relativ weniger Bakterien.

Die Verbindung zwischen Zelle und Bakterium scheint eine ziemlich enge zu sein. HOFFMAN u. FRANK (23) wiesen auf den Widerstand hin, den die Bakterien der Entfernung von den Epithelzellen durch Schütteln und Waschen in Salzlösungen entgegensetzen. BLOOMFIELD (4) hatte die Zunge mit einer harten Zahnbürste und Wasser 15 Minuten bis zum Bluten gebürstet und weder qualitative noch quantitative Veränderungen in der Bakterienflora gefunden.

Ein Einfluß der lokalen Antibiotikazufuhr auf das oral-cytologische Abstrichbild konnte mit der in der vorliegenden Arbeit angewandten Methode nicht beobachtet werden. An dieser Stelle muß jedoch betont werden, daß die bei den eigenen Untersuchungen gegebenen Antibiotika in ihrer Dosierung erheblich unter der Menge an Antibiotika lagen, nach der PANNHORST die beschriebenen Veränderungen gefunden hat. Auch bezüglich der Einwirkungsdauer und des Einwirkungsortes la-

gen andere Bedingungen vor.

Eine Auswirkung höher dosierter und über längere Zeit gegebener Antibiotikagaben auf das oral-cytologische Abstrichbild ist also trotz der negativen eigenen Ergebnisse weiterhin nicht ausgeschlossen, da mit Wahrscheinlichkeit indirekte, von Darmstörungen ausgehende Wirkungen auf die gesamte enterale Schleimhaut eine entscheidende Rolle spielen. Hierzu wären in derartigen Fällen eigene dazu durchgeführte oral-cytologische Untersuchungen notwendig.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit hatte die Aufgabe, das oral-cytologische Abstrichbild des gesunden Erwachsenen zu studieren mit dem Ziel der Herausarbeitung der physiologischen Verhältnisse als Grundlage für die Erkennung pathologischer Veränderungen, speziell aus gastroenterologischer Indikation.

Eine genaue Beschreibung der Histologie und Cytologie der Mundschleimhaut und die Darstellung der einzelnen Elemente im Abstrichpräparat wurde an Hand der Literatur und entsprechend den von der Internationalen Akademie für Gynäkologische Cytologie herausgegebenen Richtlinien zusammengestellt. .

Es wurden insgesamt 26 Personen untersucht. Dabei handelte es sich um 12 Männer und 14 Frauen. Von letzteren waren 8 Frauen im geschlechtsreifen Alter und 6 in der Menopause.

Über einen Zeitraum von 4 Wochen wurden in regelmäßigen Abständen von jeder Versuchsperson 12 Abstriche von der Wangenschleimhaut in Höhe der Occlusionsfläche der oberen Molaren durchgeführt. Hierbei wurde sorgfältig auf gleichbleibende Versuchsbedingungen geachtet.

Die Präparate wurden in einer Lösung aus Alkohol/Äther fixiert und nach der Methode von Papanicolaou gefärbt. Die Auswertung der insgesamt 327 Abstrichpräparate erfolgte mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskopes.

Um den Einfluß lokal wirksamer Antibiotika auf das oral-cytologische Abstrichbild zu studieren, wurden von 5 Versuchspersonen im Anschluß an die eigentliche Abstrichserie noch jeweils 3 weitere Abstriche in den gewohnten Zeitabständen nach vorheriger Applikation eines Antibiotikums durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen signifikante Unterschiede in der Zusammensetzung des oral-cytologischen Abstrichbildes des Mannes und der Frau. Bei den Frauen sind signifikante Unterschiede zwischen der Zeit der vollen Ovarialfunktion und der Menopause vorhanden.

Bei Beobachtung über einen Zeitraum von 4 Wochen zeigen sich bei den Männern und bei den Frauen in der Menopause willkürliche Kurvenverläufe, dagegen bei den Frauen im geschlechtsreifen Alter eine statistisch signifikante Cyclusabhängigkeit des Eosinophilen-Index.

Das Abstrichbild im Verlauf des Cyclus wird beschrieben und die Übereinstimmungen und Abweichungen mit den Ergebnissen der vaginalen Cytologie dargestellt.

Diese Ergebnisse werden durch das Zusammenspiel der Wirkungen der Sexualhormone erklärt, und zwar der Oestrogene, der Gestagene und der Androgene. Die Epithelzellen der Mundschleimhaut stehen also unter dem Einfluß der Sexualhormone und reagieren auf deren Schwankungen, mit der Änderung ihrer Reifungs- und Differenzierungsstufen, wobei die verschiedenen Grade der Proliferation und Desquamation durch die Exfoliativ-Cytologie erforscht werden können.

Beim Studium der Literatur zeigt sich, daß die überwiegende Mehrzahl der Untersucher sich für eine hormonelle Beeinflussung des Epithels der Mundschleimhaut ausspricht, was in der vorliegenden Arbeit bestätigt wird. Direkt vergleichbar sind jedoch nur die Ergebnisse von BRANDENBURG und GRULMS (7), die im Prinzip gut mit den eigenen Resultaten übereinstimmen.

Eine exakte numerische Auswertung des oralen Zellabstrichbildes während des Cyclus lag in der Literatur bisher nicht vor.

Cyanophile Cytoplasma-Granula werden, verglichen mit der Häufigkeit ihres Auftretens im Kindesalter (GANDERT 17), beim Erwachsenen bedeutend seltener angetroffen. Perinucleäre Hofbildungen finden sich im normalen oralcytologischen Abstrichbild nicht.

Die Ergebnisse der Abstriche nach Antibiotikagabe zeigen keine Beeinflussung des Abstrichbildes. Dabei wird jedoch betont, daß damit Auswirkungen höher und länger dosierter Antibiotikagaben nicht ausgeschlossen sind.

An Hand der vorhandenen Literatur werden verschiedene Abstrichmethoden diskutiert und miteinander verglichen.

Die einzelnen Untersuchungsergebnisse werden mit denen anderer Autoren verglichen und diskutiert. Es zeigt sich, daß wegen differierender Untersuchungsmethoden, insbesondere wegen unterschiedlicher Färbeverfahren, nur ein Teil der Mitteilungen der verschiedenen Arbeitsrichtungen zum Vergleich herangezogen werden können.

IX. TABELLEN

Die Tabellen 1 - 13 erscheinen im Text.

Die Tabellen 14 - 39 stellen die Untersuchungsprotokolle der Einzelfälle I bis XXVI dar. Hierbei findet sich jeweils das bei der Auswertung der Abstriche an den 12 Untersuchungstagen im Verlauf von 4 Wochen gewonnene Zahlenmaterial.

Folgende Abkürzungen wurden benutzt:

PrP. Nr.	= Präparat-Nummer
Eos.	= Eosinophile Zellen
Cya.	= Cyanophile Zellen
Org.	= Orangeophile Zellen
Ves.	= Vesikuläre Kernform
Prä.	= Präpyknose
Pyk.	= Karyopyknose
Üb.Deg.	= Übrige Kern-Degenerationsform
L	= Karyolysis
R	= Karyorrhesis
Granula	= Cyanophile Cytoplasma-Granula
J	= Alter des Patienten

Fall Nr. I 21 J. ♀ Tabelle 14

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	36	63,5	0,5	34	0,5	1	0,5L	60,5	2	1	0,5	9
2	30	70	-	27,5	1	1,5	-	68	1	1	1	8
3	29	71	-	26,5	1,5	1	-	67	2,5	1,5	4	9,5
4	37	63	-	35	-	2	-	62,5	-	0,5	1	5,5
5	23	77	-	20	1	2	-	74	1	2	-	3
6	8	92	-	8	-	-	-	89	1	2	0,5	2
7	10	90	-	10	-	-	-	86,5	3	0,5	1	2,5
8	22	75	3	18	1	3	-	74	-	1	-	3
9	43	57	-	39	-	4	0,5L	56	-	1	1	4
10	38,5	61,5	-	32,5	4	2	-	60,5	1	-	1,5	-
11	40	58	2	37	1	2	0,5L 0,5R	56	1	1	-	3
12	43	55	2	40	1	2	-	54	0,5	0,5	1	2

Fall Nr. II 22 J. ♀ Tabelle 15

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	32,5	67,5	-	29	1,5	2	-	66,5	0,5	0,5	2,5	10
2	35	64,5	0,5	32	1	2	-	62,5	1,5	0,5	1	11
3	25	74,5	0,5	22,5	1,5	1	-	71,5	1	2	4	12,5
4	27,5	72,5	-	26	0,5	1	0,5R	71,5	0,5	0,5	2	10,5
5	37	63	-	34	1	2	-	61	1	1	3	7,5
6	30	69,5	0,5	29	0,5	0,5	-	67,5	0,5	1,5	1,5	5
7	39,5	60,5	-	37,5	0,5	1,5	0,5L	58,5	1,5	0,5	4	6
8	44	56	-	41,5	0,5	2	-	55,5	0,5	-	3	4
9	69	31	-	67	1	1	-	30,5	0,5	-	2	5
10	65,5	34,5	-	61	2	2,5	-	34	-	0,5	1	-
11	45,5	54,5	-	41	1,5	3	-	54,5	-	-	1	1
12	35	65	-	29	2	4	-	64	-	1	6	12,5

Fall Nr. III 26 J. ♀ Tabelle 16

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	36,5	63,5	-	33	0,5	3	-	59	1	3,5	-	0,5
2	45	54	1	38	1	6	-	50,5	0,5	3	-	-
3	27	73	-	25	-	2	-	65	3	5	-	-
4	64	34,5	1,5	55	3	5,5	0,5R	33	1	0,5	0,5	-
5	47	53	-	40	1	6	-	49	1	3	3	1
6	50,5	49,5	-	41,5	2	7	-	47	0,5	2	1,5	1
7	53,5	45	1,5	50,5	0,5	2,5	-	44	0,5	0,5	1,5	-
8	55,5	44,5	-	48,5	3	4	-	43	-	1,5	1	-
9	60	39	1	52	1	7	-	38,5	0,5	-	-	-
10	58,5	41,5	-	50,5	2	6	-	40	1	0,5	-	-
11	31	67	2	31	-	-	-	65	-	2	-	1
12	26	73,5	0,5	24,5	-	1,5	-	71,5	2	-	-	2,5

Fall Nr. IV 27. J. ♀ Tabelle 17

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	58,5	40,5	1	52	1	5	0,5L	38	1,5	1	3,5	2
2	32,5	67,5	-	30	0,5	2	-	63,5	1	3	1,5	4,5
3	50	50	-	44	2	4	-	48,5	0,5	1	1,5	2
4	50,5	48,5	1	43,5	1	6	0,5L	35	2,5	0,5	4,5	5,5
5	40	58	2	36	1,5	2,5	-	53	2	3	1	1
6	40	58,5	1,5	33,5	2,5	4	-	54	2	2,5	1,5	1
7	47,5	52	0,5	39,5	3	5	-	50	1	1,5	1,5	5,5
8	42	56,5	1,5	37	1	4	-	54,5	1,5	0,5	0,5	7
9	39	58,5	2,5	34	3	2	-	58	1,5	1	2	3
10	47	51	2	42	1	4	-	50	-	1	3	-
11	45	55	-	42,5	0,5	2	-	53,5	1	0,5	1,5	2
12	55,5	44,5	-	49,5	2	4	-	42,5	0,5	1,5	3	-

Fall Nr. V 39 J. ♀ Tabelle 18

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophil			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	47,5	51	1,5	43,5	0,5	3,5	-	49	2	-	1	2,5
2	32,5	65,5	2	29	1	2,5	-	64	0,5	1	1,5	1
3	27,5	72,5	-	25	0,5	2	-	70	1	1,5	4,5	9
4	21	78	1	18,5	1	1,5	-	75,5	1	1,5	2	13
5	24,5	70,5	5	22,5	1	1	-	69,5	1	-	3	7,5
6	29	65,5	5,5	26,5	0,5	2	-	64,5	1	-	-	3,5
7	17	83	-	17	-	-	-	83	-	-	1,5	3
8	16	82,5	1,5	14,5	4	0,5	-	81	1,5	-	-	2,5
9	30,5	69,5	-	28,5	1	1	-	68	0,5	1	1	1
10	46	53,5	0,5	38,5	3	4,5	-	51	0,5	1,5	0,5	1
11	41	59	-	32	3	6	-	57,5	1	0,5	-	2
12	37	63	-	32	1	4	-	61	1	1	-	1

Fall Nr. VI 42. J. ♀ Tabelle 19

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	71	28,5	0,5	64,5	1,5	5	-	26	2	0,5	0,5	-
2	62,5	37,5	-	57,5	1,5	4	-	34	0,5	3	-	-
3	43,5	55,5	1	39,5	1	3	-	53,5	-	2	-	-
4	63	37	-	59	0,5	3,5	-	32,5	1,5	3	1	-
5	59	41	-	54	2	3	-	40	0,5	0,5	0,5	-
6	62	38	-	54	2	6	-	38	-	-	2	1
7	60,5	39,5	-	56,5	0,5	3,5	-	37	0,5	2	3	2
8	36	64	-	32	1	3	-	62,5	-	1,5	0,5	0,5
9	41	58,5	0,5	38	-	3	-	57	1,5	-	3	3,5
10	43	57	-	36	1	6	-	55	1	1	1	1
11	50,5	49	0,5	49	1	0,5	-	47	2	-	1,5	-
12	52,5	47,5	-	50	1	1,5	-	46,5	0,5	0,5	1,5	0,

Fall Nr. VII 44 J. ♀ Tabelle 20

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	74,5	25,5	-	70	1	3	0,5L	25	0,5	-	-	-
2	78	22	-	73	1	4	-	22	-	-	-	-
3	52	48	-	50	0	2	-	48	-	-	-	-
4	84	16	-	81,5	-	2,5	-	16	-	-	-	-
5	72	28	-	69	-	3	-	28	-	-	-	-
6	75	25	-	72	-	3	-	25	-	-	-	-
7	79	21	-	74	1	3	-	20,5	0,5	-	-	-
8	68	32	-	65	0,5	2,5	-	31	0,5	0,5	-	-
9	62	38	-	57	1,5	3,5	-	37,5	0,5	-	-	-
10	49	49	2	44	1	4	-	49	-	-	-	-
11	37	62,5	0,5	33	2	2	-	59	2	1,5	-	-
12	46,5	53	0,5	44,5	-	1,5	0,5L	53	-	-	-	-

Fall Nr. VIII 48 J. ♀ Tabelle 21

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	27	73	-	24,5	1	1,5	-	71,5	0,5	1	1	2,5
2	34	66	-	30	-	4	-	63,5	2	0,5	-	1
3	44	55	1	42	0,5	1,5	-	53,5	0,5	1	-	4
4	40,5	59,5	-	38,5	0,5	1,5	-	56,5	1	2	2	3
5	53	47	-	49	1	3	-	46	1	-	-	-
6	44	56	1	41	1	2	-	54,5	0,5	1	1,5	3,5
7	43	57	-	38	1	4	-	55	1	1	3	3
8	32	68	-	31	1	-	-	67	1	-	-	4
9	33,5	66,5	-	30,5	1	2	-	66,5	-	-	3	3
10	25	75	-	24	-	1	-	71	3	1	4	3
11	11	88	1	11	-	-	-	88	-	-	-	1,5
12	18,5	80	1,5	18	-	0,5	-	79	1	-	2	5

Fall Nr. IX 55 J. ♀ Tabelle 22

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	67	33	-	64	-	3	-	33	-	-	2	0,5
2	56	43,5	0,5	51	-	5	-	43	0,5	-	-	-
3	77,5	21,5	1,0	73	0,5	3	1L	21,5	-	-	4,5	-
4	84,5	15	0,5	79,5	-	5	-	15	-	-	2,5	0,5
5	71	29	-	66	0,5	4	0,5R	29	-	-	3	-
6	82,5	17	0,5	76,5	-	6	+	16,5	0,5	-	4	-
7	73	26,5	0,5	67	1	5	-	25	0,5	1	0,5	-
8	70	30	-	66,5	-	3,5	-	29	1	-	1	1
9	56	43,5	0,5	53,5	0,5	2	-	42	-	1,5	-	-
10	57,5	42,5	-	52	1	4	0,5L	42,5	-	-	1	-
11	62	38	-	56,5	0,5	4,5	0,5L	36	0,5	1,5	1	-
12	60	40	-	56,5	1	2	0,5L	36,5	1	2,5	1	0,5

Fall Nr. X 55 J. ♀ Tabelle 23

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	17	83	-	14	2	0,5	0,5R	82,5	-	0,5	1,5	9
2	39	61	-	37,5	0,5	1	-	60	-	1	1,5	5
3	26	74	-	23,5	1	1,5	-	73,5	-	0,5	2,5	4,5
4	24	76	-	22	0,5	1	0,5R	75	0,5	0,5	1	4
5	22	78	-	20,5	-	0,5	0,5R	77	-	1	3	5,5
6	40	60	-	35,5	2	2	0,5L	58,5	1	0,5	2	3
7	43,5	53,5	3	41	-	2	0,5R	52,5	1	0,5	3	0,5
8	47	53	-	41,5	1	3	1,5R	53	-	-	3	2
9	16	84	-	15,5	-	-	0,5R	83	-	1,0	2,5	5,5
10	40,5	59,5	-	34,5	1	5	-	57,5	1	1,0	3	8
11	29,5	70,5	-	22	4	3	0,5R	67	2	1,5	2	2
12	44	56	-	39,5	-	3	1,5L	54	-	2	1	4

Fall Nr. XI 56 J. ♀ Tabelle 24

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	21	79	-	19	-	2	-	76	-	3	0,5	1
2	40,5	59,5	-	31,5	3	6	-	58	1	0,5	-	-
3	64	36	-	57,5	1	4	0,5R 1 L	34,5	-	1,5	-	1
4	34,5	65,5	-	27	2	5,5	-	64,5	1	-	-	1
5	36,5	63,5	-	31,5	1	3,5	0,5R	62	-	1,5	-	-
6	40,5	59,5	-	38	1	1,5	1 R	56	3	0,5	-	2
7	54	45,5	0,5	48,5	1	4	0,5R	43,5	1	1	1	1,5
8	28	72	-	24	-	3	1 R	70	0,5	1,5	1	2,5
9	27	72,5	0,5	25	0,5	1	0,5L	71	-	1,5	1	0,5
10	36,5	63	0,5	33	1	1,5	1 L	61,5	-	1,5	0,5	-
11	55,5	45,5	-	54,5	-	1	-	45	0,5	-	1	2
12	59	41	-	57	0,5	1,5	-	40,5	-	0,5	1,5	0,5

Fall Nr. XII 58 J. ♀ Tabelle 25

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	70	28,5	1,5	68	1,5	-	0,5L	26,5	1,5	0,5	-	-
2	57	41	2	52	3	2	-	40	-	1	1	1
3	26	74	-	24	-	2	-	72,5	-	1,5	-	-
4	47	53	-	44	-	2,5	0,5R	51	1	1	3	1
5	70,0	28,5	1,5	62,5	1,5	6	-	28,0	-	0,5	-	-
6	47	52	1	46	1	-	-	52	-	-	4	1
7	50	49,5	0,5	36	8	6	-	48,5	-	1	-	-
8	57	43	-	51,5	2,5	3	-	41	1	1	1	1
9	73	27	-	70,5	-	2,5	-	26	0,5	0,5	3	-
10	50	50	-	45,5	0,5	4	-	49	-	1	-	4
11	31	68,5	0,5	28,5	1	1,5	-	65	2,5	1	1,5	3
12	35,5	64,5	-	32,5	1	2	-	63	-	1,5	0,5	3,5

Fall Nr. XIII 61 J. ♀ Tabelle 26

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	71,5	28,5	-	64	0,5	7	-	28	-	0,5	2	-
2	67	33	-	66	-	0,5	0,5R	32,5	0,5	-	-	-
3	66	33,5	0,5	60,5	1	4	0,5L	31,5	1,5	0,5	-	-
4	66	34	-	65	-	1	-	33,5	-	0,5	-	-
5	57	42	1	53,5	0,5	3	-	40	0,5	1,5	1,5	0,5
6	49	51	-	48	-	0,5	0,5R	50,5	-	0,5	-	0,5
7	71,5	28,5	-	69,5	0,5	1,5	-	28,5	-	-	2	-
8	55	45	-	51,5	0,5	3	-	43,5	0,5	1	-	-
9	52	47,5	0,5	50	-	1,5	0,5R	45,5	0,5	1,5	-	-
10	59	41	-	55	0,5	3	0,5L	40	-	1	1,5	1
11	65	34,5	0,5	63	-	2	-	32,5	0,5	1,5	0,5	0,5
12	57	41,5	1,5	54	-	3	-	40,5	1	-	-	0,5

Fall Nr. XIV 72 J. ♀ Tabelle 27

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	52	47,5	0,5	47,5	1	3	0,5L	45,5	0,5	1,5	2,5	4
2	74	26	-	72	-	2	-	26	-	-	3,5	0,5
3	61	39	-	56	-	2,5	2R 0,5L	37	0,5	1,5	0,5	-
4	72,5	27,5	-	69,5	-	2,5	0,5R	27	0,5	-	2	1,5
5	65	35	-	61	-	4	-	33	1	1	3	1
6	66,5	32,5	1	61,5	-	5	-	32	-	0,5	3	1,5
7	69	31	-	65,5	-	3,5	-	30,5	0,5	-	1	2
8	59,5	40,5	-	55,5	-	4	-	37	2	1,5	1,5	3
9	78	21,5	0,5	73,5	-	4,5	-	21,5	-	-	2	1
10	50,5	49,5	-	49	-	1,5	-	47,5	1,5	0,5	1	1
11	60,0	40,0	-	54	-	6	-	39,5	0,5	-	3	1
12	64	36	-	58	-	5,5	0,5L	36	-	-	3	3

Fall Nr. XV 18 J. ♂ Tabelle 28

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	26	74	-	23	1	2	-	71	2	1	5	12
2	25	75	-	24,5	-	0,5	0,5R	72,5	1	1,5	2	8
3	28	71	1	26,5	0,5	1	-	68	2	1	2	10
4	34	64,5	1,5	31	1	2	-	62,5	1,5	0,5	3	5
5	48	52	-	46,5	0,5	1	-	52	-	-	3	2,5
6	40,5	59,5	-	38	1	1,5	0,5L	58	1	0,5	1	2
7	31	68,5	0,5	28	1,5	1,5	-	67,5	1	-	1,5	6,5
8	36	63,5	0,5	32,5	1	2,5	0,5R	60,5	1,5	1,5	0,5	3
9	19	81	-	18	-	1	-	80	1	-	2	2
10	35,5	64,5	-	33	1	1,5	0,5L	61,5	1,5	1,5	1,5	4
11	53	45,5	1,5	49	1	3	0,5L	44	0,5	1	-	6
12	36	64	-	34,5	1	0,5	-	62	1	1	3	4

Fall Nr. XVI 21 J. ♂ Tabelle 29

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	28	72	-	24	1	3	-	69	2	1	1,5	5
2	40	60	-	37,5	0,5	2	-	58	1	1	9	12
3	24	76	-	21	1	2	-	72,5	2,5	1	1,5	1,5
4	29	71	-	27	1	1	-	70	1	-	3	10
5	29	70,5	0,5	22	3	4	-	66,5	3	1	-	1
6	31	69	-	28	2	1	-	67	2	-	1	6
7	21	78	1	18	1	2	-	75,5	1,5	1	-	4'
8	34	66	-	30	2	2	-	64	1	1	2	3
9	36	63	1	35	-	1	-	61	1	1	-	3
10	32	66	2	29,5	1	1,5	-	62	2	2	1	6
11	16	82	2	15	-	1	-	79	-	3	1	9,5
12	28	71	1	27	-	1	-	69	1	1	1	6

Fall Nr. XVII 23 J. ♂ Tabelle 30

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	24,5	75,5	-	23	0,5	1	-	75,5	-	-	0,5	4,5
2	25,5	74	0,5	23	1	1,5	-	73	0,5	0,5	1,5	2,5
3	22	76	2	19,5	1	1	0,5L	73	0,5	2,5	-	-
4	26,5	72,5	1	24	1,5	0,5	0,5R	69	1	2,5	-	1
5	15	83,5	1,5	14,5	-	0,5	-	80,5	1,5	1,5	0,5	2,5
6	50	47	3	45,5	1,5	3	-	46	0,5	0,5	3	1,5
7	4,5	92	3,5	3	1,5	-	-	87	3	2	0,5	7,5
8	40	58,5	1,5	35,5	2,5	2	-	57	1	0,5	1,5	1,5
9	30	69,5	0,5	29	-	1	-	68	0,5	1	-	4
10	6,5	93	0,5	6	-	0,5	-	87	4,5	1,5	1	9
11	5	95	-	5	-	-	-	88	5	2	-	2
12	33,5	66,5	-	31	1	1,5	-	63,5	1	2	2	5

Fall Nr. XVIII 24 J. ♂ Tabelle 31

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	62	37	1	55	2	5	-	36,5	0,5	-	2	0,5
2	44,5	55,5	-	42	1	1,5	-	54	0,5	1	0,5	1
3	42	58	-	39,5	0,5	2	-	57,5	-	0,5	0,5	0,5
4	55	44,5	0,5	49,5	1,5	4	-	43,5	-	1	2,5	1,5
5	59,5	40,5	-	55,5	1	3	-	40,5	-	-	1,5	3,5
6	49	51	-	45,5	1	2,5	-	50	0,5	0,5	1,5	1
7	48	52	-	45,5	0,5	2	0,5R	52	-	-	0,5	3
8	56	43	1	52	1	3	1 R 0,5L	41	1	1	2	2
9	48	52	-	45	1	2	-	52	-	-	-	-
10	38	62	-	34	3	1	-	62	-	-	1	-
11	44	56	-	43	-	1	-	56	-	-	-	1,5
12	55	45	-	49	2	4	-	45	-	-	-	-

Fall Nr. XIX 24 J. ♂ Tabelle 32

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	50	49	1	44,5	2	3,5	-	48,5	-	0,5	4,5	3
2	36	64	-	31	1	4	-	61	1	2	2,5	2,5
3	40,5	58,5	1	38,5	-	2	-	56	1	1,5	3,5	4,5
4	43	57	-	38	1	4	-	52	4	1	2	3
5	60	39	1	55	1,5	3,5	-	38,5	0,5	-	7	6,5
6	16,5	83,5	-	16	-	0,5	-	83,5	-	-	1	7,5
7	59	40	1	55	1	3	-	39	-	1	10	13
8	54,5	45	0,5	50	1,5	3	-	43	1,5	0,5	10,5	10
9	21	78	1	20,5	-	0,5	-	76	-	2	7	9
10	22	78	-	22	-	-	-	76	1	1	5	3
11	32	67	1	28	2	2	-	67	-	-	3	5
12	42	58	-	36	3	3	-	58	-	-	4	3

Fall Nr. XX 36 J. ♂ Tabelle 33

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	23	76,5	0,5	22,5	-	0,5	-	74,5	-	2	1	4
2	22	78	-	21,5	0,5	-	-	76,5	1	0,5	-	3
3	37,5	62	0,5	34,5	1	2	-	61	-	1	2	9
4	36	63	1	34,5	0,5	1	-	61	1	1	2,5	6
5	41	58,5	0,5	37	1,5	2,5	-	56,5	1,5	0,5	1,5	7,5
6	24	76	-	22	1	1	-	73,5	1	1,5	1	5,5
7	28,5	71,5	-	27,5	-	1	-	68	1,5	2	2,5	8
8	28	72	-	25	1	2	-	70	1	1	1	10
9	43,5	56	0,5	38	1,5	4	-	51	2	3	4	11
10	33	66,5	0,5	28,5	1,5	3	-	63	1,5	2	1,5	5
11	18	82	-	16	0,5	1,5	-	81,5	-	0,5	-	11
12	29	70	1	27,5	0,5	1	0,5L	68	0,5	1,5	2,5	9

Fall Nr. XXI 39 J. ♂ Tabelle 34

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	38	60	2	34	-	4	-	57	1	2	-	0,5
2	49	51	-	46,5	0,5	2,5	-	49,5	0,5	1	0,5	4
3	19	81	-	18	-	1	-	77	1	3	4	5,5
4	47	53	-	44	1	2	-	50,5	1,5	1	3	4,5
5	31	68,5	0,5	28,5	0,5	1,5	0,5L	68,5	-	-	4	16,5
6	33	66	1	31	-	2	-	63,5	0,5	2	1	8
7	43	56,5	0,5	40,5	0,5	2	-	55	-	1,5	3,5	13
8	39	61	-	38	-	1	-	60,5	-	0,5	1	1
9	55	40,5	4,5	53	-	2	-	38,5	1	1	-	13,5
10	24	76	-	22,5	0,5	1	-	74,5	0,5	1	0,5	4
11	36	63,5	0,5	31	3	2	-	61,5	2	0,5	3	17
12	35	65	-	30	1	4	-	63	0,5	1,5	2	7

Fall Nr. XXII 42 J. ♂ Tabelle 35

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	44	55	1	42	2	-	-	54,5	0,5	-	4	2,5
2	40	60	-	37	1	2	-	60	-	-	-	3
3	45	53,5	1,5	41	1	3	-	53,5	-	-	-	1
4	38,5	61	0,5	35,5	0,5	2,5	-	59	1,5	0,5	4	4
5	31,5	64,5	4	31,5	-	-	-	63,5	-	1	0,5	3,5
6	40,5	58	1,5	39	-	1,5	-	55,5	0,5	2	-	1,5
7	29,5	69	1,5	27,5	0,5	1,5	-	68	-	1	1	2,5
8	34	63	3	31	1	2	-	61,5	0,5	1	2	2
9	50,5	48,5	1	47,5	-	3	-	47,5	-	1	3	1
10	38	60,5	1,5	35	-	3	0,5L	60,5	-	-	1	3
11	46,5	52	1,5	42,5	0,5	3,5	-	51	0,5	0,5	0,5	2,5
12	29	69,5	1,5	25,5	1	2,5	-	68	0,5	1	1,5	3,5

Fall Nr. XXIII 49 J. ♂ Tabelle 36

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	59,5	39,5	1	50,5	2	6	1L	37,5	0,5	1,5	0,5	-
2	31	68,6	0,5	28	1	2	-	68	-	0,5	0,5	-
3	56,5	42	1,5	52	1,5	3	-	40,5	-	1,5	0,5	0,5
4	32,5	67	0,5	31,5	-	1	-	65,5	0,5	1	-	-
5	29,5	70,5	-	29	-	0,5	-	69	1	0,5	-	-
6	50	49	1	48	-	2	-	48	-	1	-	-
7	15	84	1	14	-	1	-	82	-	2	-	-
8	29	71	-	28	1	-	-	67	1	3	-	-
9	30	66	4	29	0,5	0,5	-	63	3	-	-	-
10	18	79	3	17	-	1	-	77,5	-	1,5	-	0,5
11	31	67,5	1,5	28	0,5	2,5	-	66	1	0,5	-	-
12	44,5	52,5	3	44,5	-	-	-	52,5	-	-	1	-

Fall Nr. XXIV 49 J. ♂ Tabelle 37

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	37	63	-	30,5	1	5,5	-	61	2	-	1,5	6
2	40	60	-	34	1	5	-	57	1	2	-	-
3	32	67,5	0,5	31	1	-	-	67,5	-	-	-	-
4	33,5	66,5	-	31	2,5	-	-	65	-	1,5	1	-
5	37	63	-	34	1	2	-	61	1	1	-	1
6	56	44	-	52,5	0,5	3	-	41	1	2	-	-
7	28	71,5	0,5	24,5	1	2,5	-	67,5	1,5	2,5	-	8,5
8	42	56	2	39,5	2	0,5	-	56	-	-	-	3
9	35	63,5	1,5	31,5	-	3	0,5L	62,5	1	-	-	0,5
10	27	72	1	26	-	1	-	71	1	-	-	3
11	37	63	-	34	0,5	2	0,5R	62	-	1	-	3
12	27	71,5	1,5	23	1	3	-	68	3	0,5	0,5	3,5

Fall Nr. XXV 61 J. ♂ Tabelle 38

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	35	65	-	31	1	3	-	63	1	1	-	8,5
2	12	88	-	11	0,5	0,5	-	85,5	1	1,5	-	3
3	9	90,5	0,5	8	1	-	-	89,5	-	1	-	0,5
4	14	83,5	2,5	14	-	-	-	81	1,5	1	-	3
5	10	90	-	10	-	-	-	89	-	1	-	3
6	12	86,5	1,5	11	0,5	0,5	-	84	0,5	2	1	3,5
7	5	95	-	4,5	-	0,5	-	90	2	3	1	2
8	37	63	-	33,5	0,5	3	-	61	1	1	-	4
9	24	76	-	20,5	1	2,5	-	72	1	3	-	4,5
10	33	66	1	31	-	2	-	65,5	-	0,5	-	3
11	13,5	86,5	-	12	0,5	1	-	85,5	1	-	4	4
12	45	55	-	45	-	-	-	53	0,5	1,5	1	1,5

Fall Nr. XXVI 65 J. ♂ Tabelle 39

Prp Nr.	Eos	Cya	Org	Eosinophile				Cyanophile			Granula	
				Ves	Prä	Pyk	ÜbDeg	Ves	Prä	Pyk	Eos	Cya
1	35,5	64	0,5	31,5	1	2,5	0,5L	64	-	-	1,5	6,5
2	30,5	68	1,5	27	0,5	3	-	66	0,5	1,5	3,5	5,5
3	47,5	52,5	-	44,5	1	1,5	0,5 R	50	1	1,5	4	4
4	37	61	2	33,5	0,5	3	-	60	1	-	1,5	2,5
5	43,5	53,5	3	41	1	1,5	-	52,5	-	1	2,5	5
6	28	69,5	2,5	23	1	4	-	68,5	-	1	-	7
7	22,5	75	2,5	16,5	-	4,5	0,5R 1 L	73,5	1	0,5	1,5	2
8	34,5	65,5	-	31	-	3,5	-	65	-	0,5	1	1,5
9	44	56	-	42	0,5	1,5	-	55	0,5	0,5	4	-
10	45	52	3	43	-	2	-	50	-	2	1,5	2
11	42	57	1	41,5	-	-	0,5R	57	-	-	1	3
12	45,5	54,5	-	43,5	-	2	-	53,5	-	1	4	1,5

X. LITERATUR

1. ALLING, C.C. and R.T. SECORD A Technique for Oral Exfoliative Cytology.
Oral Surg. 17, 668 (1964)
2. ANDERMATT, O. Das Oberflächenzellbild der Mundschleimhaut während des Menstruationscyclus.
Diss. Zürich (1950), zit. nach Zeiser
3. BERTALANFFY, F.D. Aspects of Cell Formation and Exfoliation Related to Cyto-diagnosis.
Acta Cytol. (Phila.) 7, 362 (1963)
4. BLOOMFIELD, A.L. The Dissemination of the Bacteria in the Upper Air Passages. III. The Relation of Bacteria to the Mucous Membranes.
John Hopkins Hops. Bull. 33, 252 (1922), zit. nach Hoffman und Frank.
5. BÖHME, I. Das Oberflächenzellbild der Mundschleimhaut und seine Differenzierung im cyclischen Ablauf.
Diss. Leipzig (1953)
6. BOSCHANN, H.W. Praktische Zytologie.
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin (1960)
7. BRANDENBURG, W. und R. GRULMS Vergleichende exfoliative Cyto-logie der Mundschleimhaut bei Mann und Frau.
Ärztl. Wschr. 11, 195 (1956)
8. BRUNTSCH, K.H., J. HAMMERSTEIN, G. THOMASCHECK und F. ZIELSKE Medica-Taschenbuch der Frauenheilkunde und Geburtshilfe.
Medica-Verlag, Stuttgart-Wien-Basel (64/65)

9. CAHN, L.R. Oral Exfoliative Cytology.
Brit. J. Oral Surg. 2, 166
(1965)
10. CAVALLI-SFORZA, L. Grundbegriffe der Biometrie.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1964)
11. DRUBE, H.C. Die Therapie des Malabsorptions-Syndroms.
Dtsche. Med. Wschr. 89, 2295
(1964)
12. DRUBE, H.C. Diagnostische Maßnahmen beim Malabsorption-Syndrom.
Dtsche. Med. Wschr. 90, 615
(1965)
13. DUCKE, A. Das Oberflächenzellbild der Mundschleimhaut und seine Differenzierung in den verschiedenen Lebensabschnitten.
Diss. Leipzig (1952)
14. EISENRING, R.J.TH. Mikroskopische Untersuchung der bedeckten Mundschleimhaut.
C.Hauser-Verlag, München (1955),
zit. nach Zeiser.
15. ENGELSCHALK, W. Die Verwertbarkeit von Abstrichen aus der Vagina, der Mundschleimhaut und aus dem Urinsediment zur hormonalen Diagnostik.
Münchn. med. Wschr. 103, 1437
(1961)
16. FREUDENBERG, K. Grundriß der medizinischen Statistik.
Friedrich-Karl Schattauer-Verlag, Stuttgart (1962)
17. GANDERT, G. Das Zellabstrichbild der buccalen Mundschleimhaut im Kindesalter.
Diss. Berlin (1964)

18. GREITHER, A. Dermatologie der Mundhöhle und
der Mundumgebung.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1955)
19. GUIARD, E. Etude des Frottis de la
Muqueuse Buccale, Variations
Expérimentales.
Ann. d'Endocr. 15, 771 (1954)
20. HAHN Über die Anwendung der Zytolo-
gie bei der Erkennung von Tu-
moren in der Mundhöhle.
Die Quintessenz d. zahnärztl.
Lit. 11, Referat Nr. 1372 (1960)
21. HAMPERL, H. Lehrbuch der allgemeinen Patho-
logie und pathologischen Ana-
tomie.
Springer Verlag, Berlin (1960)
22. HENNING, H. und Atlas der gastroenterologischen
S. WITTE Cytodiagnostik.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)
23. HOFFMANN, H. and Microbial Burden of Mucosal
M.E. FRANK Squamous Epithelial cells.
Acta Cytol. (Phila.) 10, 272
(1966)
24. IUSEM, R. Cytologic Study of Cornifica-
tion of the Oral Mucosa in Wo-
men.
Oral Surg. 3, 1516 (1950)
25. KING, OH. Intraoral Exfoliative Cytology
Technics.
Acta Cytol. (Phila.) 7, 327
(1963)
26. KLEIN, K. Hormonelle Zytodiagnostik beim
Mann.
Wien, klin. Wschr. 71, 425 (1959)
27. KNOTH, W. Die allgemeinen Probleme der
Cytodiagnostik und ihre Bedeu-
tung für die Dermatologie.
Arch.klin.exper.Dermat. 201,
106 (1955)

28. KOSS, L.G. George N. Papanicolaou.
Acta Cytol. (Phila.) 7, 143
(1963)
29. LETTERER, E. Allgemeine Pathologie.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1959)
30. MILLARD, H.D. Oral Exfoliative Cytology as
an Aid to Diagnosis.
J. Am. Dent. Ass. 69, 547 (1964)
31. MILLER, S.C.,
A. SOBERMANN and
S.S. STAHL A Study of the Cornification
of the Oral Mucosa of Young
Male Adults.
J. Dent. Res. 30, 4 (1950)
32. MONTGOMERY, P.W. A Study of the Exfoliative Cy-
tology of Normal Human Oral
Mucosa.
J. Dent. Res. 30, 12 (1951)
33. MÜHLEMANN, H.R. Das weibliche Parodont unter
dem Einfluß geschlechtsspezi-
fischer Hormone.
Stoma 5, 3 (1952), zit. nach
Zeiser
34. NATHANSON, I.T. and
D.B. WEISBERGER Treatment of Leukoplakia Bucca-
lis and Related Lesions with
Estrogenic Hormone.
New England J. Med. 221, 556
Oct. 12 (1939) zit. nach Richman
und Abarbanel
35. Opinion Poll on Cytological
Definitions.
Acta Cytol. (Phila.) 2, 26 (1958)
36. ORBAN, B. and
J.P. WEINMANN The Cellular Elements of the
Saliva and their Possible Role
in Caries.
J. Am. Dent. Ass. 26, 2008
(1939), zit. nach Montgomery.
37. PANNHORST, R. Über enteral ausgelöste Mangel-
zustände.
Ärztl. Mitteil. 45, 1733 (1960)

38. PANNHORST, R. Zungenveränderungen als Symptom innerer Erkrankungen.
Berliner Medizin 11, 194 (1960)
39. PANNHORST, R. Beobachtungen an Zunge und Mundschleimhaut bei Mangelercheinungen.
Nordwestdeutsche Ges. f. Innere Medizin, 56. Tagung, Kongreßbericht S. 39 (1961)
40. PANNHORST, R. Nebenerscheinungen bei Anwendung von Antibiotika.
Verhandl. d. Deutsch. Ges. Inn. Med. 575 (1962)
41. PANNHORST, R. und K. TAUSCHWITZ Orale Cytologie.
Gastroenterologica Suppl. 97, 164 (1962)
42. PAPANICOLAOU, G.N. The Sexual Cycle in the Human Female as Revealed by Vaginal Smears.
Am. J. Anat. 52, 519 (1933), zit. nach Koss
43. PAPANICOLAOU, G.N. and H.F. TRAUT Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of the Uterus.
Am. J. Obst. and Gynec. 42, 193 (1941), zit. nach Pomeranz/Stahl
44. PAPANICOLAOU, G.N. and H.F. TRAUT Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smears.
Commonwealth Fund 46, New York (1943), zit. nach Montgomery
45. PETERS, H. and K. RIJSINGHANI The Cytologic Interpretation of the Mouth Semars. Cell Changes in Cancer and other Diseases.
J. Ind. Med. Ass., 27, 231 (1956)
46. PETERS, H. Cytologic smears from the Mouth; Cellular Changes in Disease and after Radiation.
Am. J. Clin. Path. 29, 219 (1958)

47. POMERANZ, M.J. and S.S. STAHL A Correlative Study of Cytodiagnosis and Biopsy.
Oral Surg. 6, 1026 (1953)
48. PUNDEL, J.P. Opinion Poll on Cytological Definitions.
Acta Cytol. (Phila.) 2, 26 (1958)
49. RICHMAN, M.J. and A.R. ABARBANEL Effects of Estradiol, Testosterone, Diethylstilbestrol and Several of their Derivates upon the Human Oral Mucous Membrane.
J. Am. Dent. Ass. 30, 913 (1943)
50. RUSSEL, P.B. Oral Smears Compared with Vaginal Smears.
South. Med. J. 40, 561 (1947),
zit. nach Schöldgen.
51. SCARPELLI, D.G. The Cytology of Degenerative and Inflammatory Lesions.
Acta Cytol. (Phila.) 5, 206 (1961)
52. SCHEMAN, P. Mass Survey for Oral Cancer by Means of Exfoliative Cytological Techniques.
Oral Surg. 16, 61 (1963)
53. SCHÖLDGEN, W. Orale Cytodiagnostik.
Arch. klin. exper. Dermat. 201, 556 (1955)
54. SCHÖLDGEN, W. Über auffällige Kernstrukturen bei der "oralen Cytodiagnostik".
Arch. klin. exper. Dermat. 204, 340 (1957)
55. SCHREUS, TH. und H. OBERSTE-LEHN Die Beziehungen des sogenannten weiblichen und männlichen Hormons zur Haut.
Dermat. Wschr. 123, 245 (1951)
56. SCHREUS, TH. Über die Beeinflussung von Körperzellen durch den weiblichen Zyklus - Sexualhormone in neuem Licht.
Die Medizinische 43, 1360 (1952)

57. SCHREUS, TH.,
W. DÖRNER und
W. SCHÜLDGEN
Ein Beitrag zur cyclischen
Allgemeinwirkung der Hormone.
Untersuchungen an der Vaginal-
und Mundschleimhaut mit der Me-
thode nach Papanicolaou.
Hautarzt 4, 59 (1953)
Krankheiten der Mundschleimhaut
und der Lippen.
Verlag Urban-Schwarzenberg
(1958)
58. SCHUERMANN, H.
The Clinical Value of Oral
Cytology.
Acta Cytol. (Phila.) 7, 337,
(1963)
59. SELBACH, G.J. and
E. von HAAM
The Diagnostic Value of Intra-
oral Cytology.
J. Dent. Res. 37, 195 (1958)
60. SILVERMAN, S.,
H. BECKS and
S.M. FARBER
Graphic Comparison of Intraoral
Exfoliative Cytology Technics.
Acta Cytol. (Phila.) 7, 107
(1963)
61. STAATS, O.J. and
J.W. GOLDSBY
Die gestörte Regelung der Ova-
rialfunktion.
Springer Verlag, Berlin-Götting-
en-Heidelberg (1964)
62. STAEMMLER, H.-J.
Cytologic Changes of Oral Epi-
thelium in Nutritional Defien-
cies.
Am. J. Clin. Path. 21, 536 (1951)
63. TOAFF, R. and
J.M. BROMBERG
Hormontherapie in der Frauen-
heilkunde.
Walter de Gruyter Verlag, Berlin
(1959)
64. UFER, J.
Oral and Laryngeal Exfoliative
Cytology.
Exfoliative Cytology, published
by The Am. Cancer Soc., Inc.
New York (1961)
65. UMIKER, W.O.

66. WEATHERS, D.R. and J.W. GRIFFIN Oral Exfoliative Cytology. J. Oral Surg. 21, 377 (1963)
67. WEINMANN, J.P. The Keratinization of the Human Oral Mucosa. J. Dent. Res. 19, 57 (1940)
68. WERNER, K.-H. Vergleichende cytologische Untersuchungen mit dem Phasenkontrastmikroskop und der Papanicolaou-Färbung in der Menopause. Diss. Heidelberg (1955)
69. WESTPHAL, W. Über die Veränderungen des Mundhöhlenepithels während des Lebensablaufes und seine funktionelle Bedeutung. Diss. Kiel (1952)
70. Wissenschaftliche Tabellen. J.R. Geigy A.G., 6. Auflage, Basel (1960)
71. ZEISER, M. Zytologie der Mundschleimhaut. Diss. Karlsruhe (1956)
72. ZINSER, H.K. Die zunehmende Bedeutung der Zytologie in der Diagnostik bösartiger Geschwülste. Therapeutische Berichte 34, 179 (1962)
73. ZISKIN, D.E. Effect of Hormonal Treatment on Gums and Oral Mucosa of Women: (A) with Use of Estrogen, (B) with Use of Gonadotropic Hormone, Folluetin. J. Dent. Res. 16, 367, (1937), zit. nach Richman u. Abarbanel
74. ZISKIN, D.E., P. KAMEN and I. KITTAY Epithelial Smears of the Oral Mucosa. J. Dent. Res. 20, 386 (1941)

75. ZISKIN, D.E.,
P. KAMEN and
I. KITTAI. Comparison of Oral and Vaginal
Smears in Women with Certain
Gynecological Disorders.
J. Dent. Res. 21, 341 (1942)
76. ZISKIN, D.E. and
R. MOULTON. A Comparison of Oral and Va-
ginal Epithelial Smears.
J. Clin. Endocrinol. 8, 147,
(1948)

Herrn Professor Dr.med. R. Pannhorst möchte ich für
die Themenstellung, die Überlassung des Arbeitsplatzes
und für die verständnisvolle Überwachung dieser Arbeit
herzlich danken.

Für die Durchsicht der statistischen Berechnungen bin
ich Herrn Professor Dr.med. Dr.phil. K.Freudenberg
zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 25.6.1940 wurde ich, Hans-Jürgen Reischel, als Sohn des Facharztes für Innere Krankheiten Dr. med. Herbert Reischel und seiner Ehefrau Ingeborg Reischel, geborene Herrmannsen, in Berlin-Wilmersdorf geboren. Im Dezember 1941 wurde ich evangelisch-lutherisch getauft. Meine Kindheit verbrachte ich in Berlin, in Oberstdorf im Allgäu und in Neustadt in Holstein.

Von 1946 bis 1952 besuchte ich in Berlin-Lankwitz die 9. Grundschule und ab Ostern 1952 in Berlin-Lichterfelde-Ost die 7. Oberschule wissenschaftlichen Zweiges. Hier legte ich im März 1959 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1959/60 studierte ich Maschinenbau an der Technischen Universität Berlin, wofür ich von April bis September 1959 das technische Hochschulpraktikum bei der AEG-Berlin ableistete.

Seit dem Sommersemester 1960 studierte ich Medizin an der Freien Universität Berlin. Im April 1963 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung und im Oktober 1966 das Staatsexamen.

Von der Medizinalassistentenzeit verbrachte ich bisher 4 Monate an der Orthopädischen Klinik der Freien Universität Berlin, 4 Monate an der Chirurgischen Abteilung des St. Gertrauden Krankenhauses in Berlin-Wilmersdorf, 6 Monate an der Inneren Abteilung des Evangelischen Hubertus Krankenhauses in Berlin-Zehlendorf, 4 Monate an der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des St. Joseph Krankenhauses in Berlin-Tempelhof. Während der letzten sechs Monate der Medizinalassistentenzeit schliesslich arbeitete ich im Prättigauer Krankenhaus in Schiers/Schweiz.

